Über Eliminierungen mit Organolithiumverbindungen und Lithium-dialkylamiden zu Arinen und Acetylenen

Klaus Herbig

1961

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555212_0098

Über Eliminierungen mit Organolithiumverbindungen und Lithium-dialkylamiden zu Arinen und Acetylenen

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Ludwig-Maximilians-Universität

München

vorgelegt

von

Klaus Herbig

aus

Berlin

1960

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Berichterstatter: Prof. Dr. R. Huisgen

Tag der mündlichen Prüfung: 25. 1. 61

Druck: Steinbauer u. Hagemann, München 2

Die vorliegende Arbeit wurde auf Veranlassung und unter Anleitung von

Herrn Prof. Dr. Rolf Huisgen

im Institut für Organische Chemie der Universität München in der Zeit von Juli 1958 bis Oktober 1960 durchgeführt.

Meinem hochverehrten Lehrer darf ich an dieser Stelle für die mir stets zuteil gewordene ausserordentliche Förderung und Unterstützung sowie für die Gewährung ausgezeichneter Arbeitsbedingungen meinen herzlichsten Dank aussprechen.

Die Mikroanalysen wurden von Frau S. Scholz und Herrn H. Schulz ausgeführt, bei den quantitativen IR-Analysen und den Dipolmessungen halfen Frau N. Ott, Frl. I. Ziegler und Herr H. Huber. Die geschickte Mitwirkung von Frl. E. Anneser bei den kinetischen Messungen trug wesentlich zum Gelingen der Arbeit bei. Ihnen allen gilt mein Dank.

Inhaltsverzeichnis

Seite

A. Einleitung

1. Additiver und Eliminierungsmechanismus der nucleophilen aromatischen Substitution; das Arin 1
2. Der Chemismus der Freisetzung des Arins aus Halogenaromaten . . 3
3. Bindungssystem und Reaktivität des Arins 5

B. Orientierung bei Additionen an substituierte Benz-ine 9

1. Wahl der Modellreaktion und Methodisches 9
2. Die Addition von Piperidin an substituierte Benz-ine 10
   a) Umsetzungen von Brom-toluolen, -cumolen und -biphenylen 10
   b) Umsetzungen von Brom-anisolen und -N,N-dimethylanilinen 11
   c) Umsetzungen von Dibrom- und Fluorbrombenzolen 12
   d) Umsetzungen von Chlorbenztrifluoriden und von Brombenzoylpiperidinen 14
3. Die Addition von Lithiumpiperidid an substituierte Benz-ine . . . 16
4. Diskussion 17

C. Kinetik der Arin-Freisetzung 21

1. Messungen an Derivaten des Brom- und Chlorbenzols 21
2. Partielle Geschwindigkeitskonstanten der Arinbildung substituierter Brombenzole 23
3. Abhängigkeit von der Konzentration des freien sekundären Amins 32

D. Aciditäten kondensierter Kohlenwasserstoffe 34

1. Kinetik der Arin-Freisetzung aus bromierten aromatischen Polycyclen 34
2. Metallierungen und Konkurrenzmetallierungen 36
   a) Metallierung des Benzols, Naphthalins und Phenanthrens 36
   b) Konkurrenzmetallierungen Benzol/Naphthalin und Naphthalin/Phenanthren 38
3. Diskussion 41

E. Zum Mechanismus der Bromwasserstoff-Abspaltung aus Bromolefinen durch lithiumorganische Verbindungen und Lithiumdialkylamide 42

1. Einleitung und Problem 42
2. Konkurrenzversuche 43
3. Kinetik der Reaktion der stereoisomeren α-Bromstilbene und β-Bromstyrole mit Lithiumpiperidid 44

Seite

4. Versuche zum Abfangen der Zwischenstufe 45
5. Diskussion 47

F. Zusammenfassung 52

G. Experimenteller Teil 55

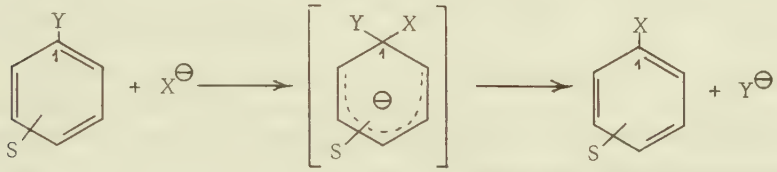
1. Darstellung und Eigenschaften der N-Arylpiperidine 55
2. Darstellung einiger Bromaromaten 62
3. Zur IR-Analyse 63
4. Umsetzung der Bromaromaten mit Lithiumpiperidid 63
5. Kinetische Untersuchungen der Arin-Freisetzung 65
6. Metallierung und Konkurrenzmetallierung aromatischer Kohlenwasserstoffe 66
   a) Metallierung von Benzol 67
   b) Metallierung von Naphthalin 68
   c) Metallierung von Phenanthren 68
   d) Konkurrenzmetallierung Benzol/Naphthalin 69
   e) Konkurrenzmetallierung Naphthalin/Phenanthren 70
7. Die Umsetzung der Brom-styrole und -stilbene mit Lithiumpiperidid, n-Butyllithium und Phenyllithium 70
   a) Konkurrenzversuche im System cis- und trans-β-Bromstyrol/Lithiumpiperidid 71
   b) Konkurrenzversuche im System cis- und trans-α-Bromstilben/Lithiumpiperidid 71
   c) Umsetzung von Tolanbromid mit n-Butyllithium 72
   d) Die Reaktion von α-Bromstilben mit Phenyllithium 73
8. Synthese und Reaktionen von α-Äthoxystilben 73
   a) Desoxybenzoin-diäthylketal 73
   b) Synthese von cis- und trans-α-Äthoxystilben 73
   c) Die Umsetzung von Tolan und Äthoxystilben mit n-Butyllithium 74
   d) Darstellung von α-Brom-α-äthoxystilben 75
   e) Umsetzung von α-Brom-α-äthoxy-stilben mit n-Butyllithium bei -74° 75
   f) Umsetzung von α-Brom-α-äthoxy-stilben mit überschüssigem n-Butyllithium bei Raumtemperatur 76
   g) Decarboxylierung des α-Äthoxy-α-carboxy-stilben 76
9. Bestimmung der Dipolmomente von cis- und trans-α-Äthoxy-stilben und von α-Brom-α-äthoxy-stilben 77

H. Literaturverzeichnis 79

A. Einleitung

1. Additiver und Eliminierungsmechanismus der nucleophilen aromatischen Substitution; das Arin

Der klassische Mechanismus der aromatischen nucleophilen Substitution lässt sich mit einer primären Addition des nucleophilen Agens X an den Kohlenstoff 1 des Aromaten interpretieren:



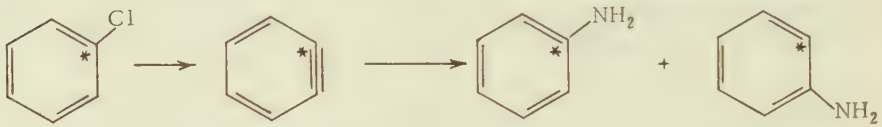
I

Kann ein Substituent S in o- oder p-Stellung die in der Zwischenstufe I auftretende negative Ladung mesomer übernehmen, so begünstigt diese "Aktivierung" die additive nucleophile Substitution. - Eine starke Stütze für diesen Mechanismus und die Zwischenstufe I boten die von MEISENHEIMER (Lit. 1) aufgefundenen und strukturell geklärten Additionsprodukte von Alkoholat an 2.4.6-Trinitrophenyl-alkyläther.

Schon frühzeitig wurden Reaktionen nichtaktivierter Halogenbenzole mit starken Basen wie Lithiumamiden oder lithiumorganischen Verbindungen bekannt, bei denen der Substituent X nicht in die Position 1, sondern in die 2-Stellung eintritt; bei anderen wiederum beobachtete man einen Substituenteneintritt, teilweise in 1- und teilweise in 2-Stellung. Derartige nucleophile Substitutionen unter Umlagerung wurden von BUNNETT und ZAHLER (Lit. 2) als "Cine-Substitutionen" bezeichnet. Da Isomerisierungen des Ausgangsmaterials oder der Produkte ausgeschlossen werden konnten, war eine Interpretation dieser Reaktionen als additive nucleophile Substitutionen nicht möglich.

Zur Klärung des auffallenden Befundes, dass solche Umlagerungen auf die o-Stellung beschränkt bleiben, wurde gleichzeitig und unabhängig voneinander von zwei Arbeitskreisen an verschiedenen Systemen ein völlig neuer Mechanismus der nucleophilen aromatischen Substitution postuliert und experimentell untermauert. Entscheidend ist die dem Eintritt von X vorausgehende Eliminierung von Y zusammen mit einem o-Wasserstoff als HY; die anschliessende nucleophile Addition kann prinzipiell in zwei Stellungen des Kerns erfolgen.

a) ROBERTS und Mitarbeiter (Lit. 3) liessen Chlor- und Jodbenzol, in 1-Stellung mit ^{14}C markiert, in flüssigem Ammoniak mit Alkaliamid zu Anilin reagieren. Aus dem Verhältnis von Anilin-(1-^{14}C) zu Anilin-(2-^{14}C) schlossen die Autoren auf vollständigen Ablauf der Reaktion über die bindungssymmetrische Zwischenstufe des "benzyne" (II), die mit Dreifachbindung formuliert wurde.

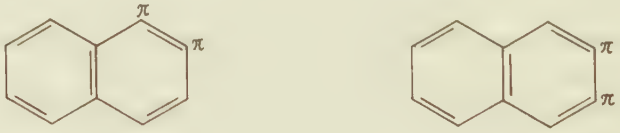


II 48% 52%

Die geringe Abweichung vom Verhältnis 1 : 1 führten die Autoren auf einen kinetischen Isotopeneffekt zurück.

Dass der o-Wasserstoff wesentlich für die Reaktion ist, zeigt die Tatsache, dass Brommesitylen, Bromdurol und 2-Brom-3-methyl-anisol, also Halogenverbindungen ohne o-ständigen Wasserstoff, mit Alkaliamiden in flussigem Ammoniak nicht aminiert werden.

b) HUISGEN und RIST (Lit. 4) setzten 1- und 2-Fluornaphthalin mit Lithiumphenyl in Äther um; die nach Carboxylierung erhaltenen Phenyl-naphthoesäuren konnten durch partielle Veresterung bzw. durch Ringschluss zu den Benzofluorenonen identifiziert und quantitativ bestimmt werden. Die Ergebnisse sprechen für das quantitative Passieren der Zwischenstufen 1.2- und 2.3-Naphthin (III und IV).



III IV

Die von den Autoren gewählte Formulierung der Zwischenstufe mit zwei π-Elektronen, die im folgenden beibehalten werden soll, charakterisiert den valenzmässigen Ausnahmezustand der "Arine" vorsichtiger als die von ROBERTS verwendete Darstellung mit in den Benzolkern einbezogener Dreifachbindung.

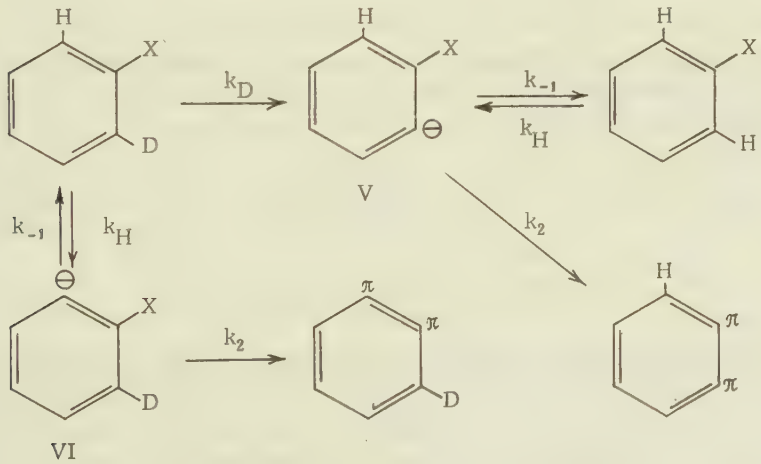
Gleichen Dienst wie die von ROBERTS gewählte ^{14}C-Markierung zum Nachweis der Zwischenstufe leisten Substituenten, die die Symmetrie des Arins herabsetzen. Durch Verwendung isomerer Ausgangsverbindungen gelingt der Nachweis der gemeinsamen Zwischenstufe: HUISGEN und RIST (Lit. 4) setzten 2- und

3-Fluoranisol mit Lithiumphenyl um und erhielten aus beiden Verbindungen nach Carboxylierung dasselbe Gemisch von 3-Methoxy-biphenyl-carbonsäure-(2) und 2-Methoxy-biphenyl-carbonsäure-(6) im Verhältnis 25 : 1. 3-Methoxy-benzin tritt als die gemeinsame Zwischenstufe auf.

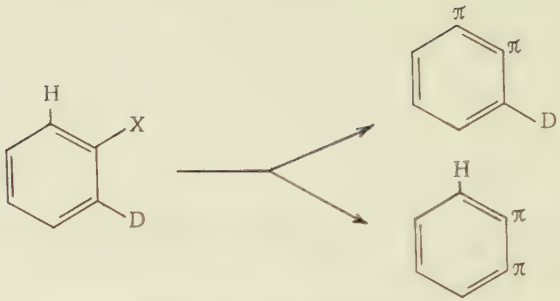
2. Der Chemismus der Freisetzung des Arins aus Halogenaromaten

ROBERTS und Mitarbeiter (Lit. 3, 5) postulierten auf Grund von Versuchen mit o-deuterierten Halogenbenzolen zwei Mechanismen der Arinbildung mit Kaliumamid in flüssigem Ammoniak:

a) In einem Zweistufen-Prozess soll der Eliminierung zum Arin eine Säure-Basen-Reaktion, d.h. bei der Verwendung o-deuterierter Halogenbenzole ein H/D-Austausch vorangehen; die Ablösung des Halogenanions aus der anionisch formulierten Reaktionsstufe V bzw. VI führt im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt zum Arin. Ein Isotopeneffekt ist bei kleinem Verhältnis k_2 / k_{-1}, d.h. bei mobilem Säure-Basen-Gleichgewicht, nicht zu erwarten.

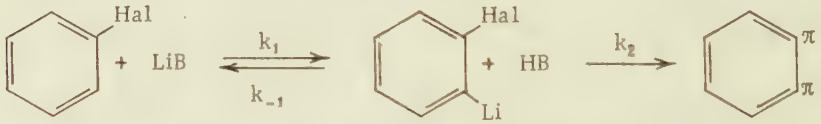


b) Erfolgt dagegen die Eliminierung zum Arin durch synchrone Ablösung von HX bzw. DX unter dem Einfluss des Amids im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt, so ist ein kinetischer Isotopieeffekt k_H / k_D zu erwarten.



o-Deutero-fluorbenzol tauscht mit Kaliumamid in flüssigem Ammoniak unmessbar rasch Deuterium gegen Wasserstoff aus, dagegen bildet sich auch bei längerer Einwirkung kein Anilin, da offenbar die Bindungsenergie der Kohlenstoff-Fluor-Bindung zu gross ist. Bei Brombenzol fand ROBERTS den unverminderten Isotopeneffekt, gedeutet als Ergebnis des einstufigen Mehrzentren-Prozesses. Chlorbenzol reagiert mit einem Isotopeneffekt von 2.7 nach ROBERTS im Zweistufenprozess ($k_{-1} \sim k_2$).

Einfacher als mittels zweier verschiedener Mechanismen lassen sich die ROBERTSschen Ergebnisse wie auch die in unserem Arbeitskreis (Lit. 6, 7) im System Lithiumpiperidid/Äther erhaltenen kinetischen Daten durch Variation der Parameter innerhalb eines einzigen Mechanismus deuten:



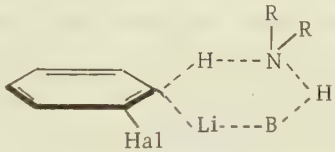
An die stets RG-bestimmende Metallierung (k_1) schliessen sich die Lithiumhalogenid-Abspaltung (k_2) oder die Entmetallierung (k_{-1}) als rasche Folgereaktionen an. Auf Grund der hohen Ablösungsarbeit des Fluors ist $k_{-1} \gg k_2$, d.h. bei ausreichender Konzentration an HB wird die Metallierung wieder rückläufig gemacht; in flüssigem Ammoniak kommt es nicht zur Arinbildung aus Fluorbenzol. Chlorbenzol nimmt mit $k_2 \sim k_{-1}$ eine Übergangsstellung ein, während bei Brom- und Jodbenzol $k_2 > k_{-1}$ ist; die Freisetzung des Arins erfolgt hier also mit der Geschwindigkeitskonstanten k_1.

Die Existenzfähigkeit der o-Lithiumhalogenbenzole konnten GILMAN und GORSICH (Lit. 8) in schönen Versuchen durch Umsetzung der o-Brom-halogenbenzole mit n-Butyllithium bei -80° bis -100° in Äther zeigen. Die durch Brom-Lithium-Austausch entstandenen o-Lithium-halogenbenzole konnten durch

Carboxylieren abgefangen werden und wiesen vom o-Fluor- zum o-Brom-lithium-benzol abnehmende Beständigkeit auf. Ebenso konnten GILMAN und SODDY (Lit. 9) Fluorbenzol mit n-Butyllithium in Tetrahydrofuran bei -50° direkt in o-Stellung metallieren und als o-Fluorbenzoesäure abfangen.

Die Geschwindigkeit der Arinfreisetzung ist nicht proportional der Basenstärke des angreifenden Agens (Lit. 6): Die schwächere Base Lithiumpiperidid setzt 50-100mal rascher das Arin aus Halogenbenzolen frei als Lithiumphenyl. Diese Beobachtung fand in der "katalytischen Phenylierung" (Lit. 10) eine Nutzanwendung. Die schnellere Arinfreisetzung durch Lithiumamide deutet auf eine Beteiligung des freien Elektronenpaares am Übergangszustand der Metallierung:

VII



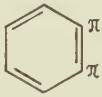
VIII

Der Übergangszustand VII trägt auch der fallenden Reaktionsgeschwindigkeit sekundärer Lithiumamide mit steigender Alkylverzweigung Rechnung (Lit. 6); die Erweiterung des 4- zum 6gliedrigen Ring in VIII erklärt vielleicht, warum Brom- und Jodbenzol (Lit. 6) sowie zahlreiche Derivate (Lit. 7) in der Reaktion mit Lithiumdialkylamiden eine starke RG-Beschleunigung mit zunehmender Konzentration an freiem sekundären Amin erfahren.

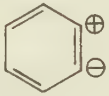
3. Bindungssystem und Reaktivität des Arins

Das Bindungssystem des Benz-ins als Zwischenstufe mit endlicher Lebensdauer lässt sich versuchsweise mit folgenden Formeln symbolisieren:

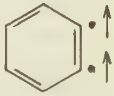
IX



X



XI



XII

Am günstigsten scheint uns Formel X; der Benzolkern trägt an zwei o-Positionen zwei Extra-Elektronen, die ihre Orbitals senkrecht zur π-Elektronenwolke des Benzolkerns entfalten und einen Winkel von 60° einschliessen. Das π-Elektronensystem des Benzols ist im Benz-in in 1. Näherung ungestört; die zwei Extra-Elek-

tronen des Benz-ins stehen in schwach bindender Wechselwirkung. Diese Vorstellung wird durch Konkurrenzversuche am Benz-in und am 9.10-Phenanthrin gestützt (Lit. 7): Die Addition des Lithiumphenyls an Benz-in ist um den Faktor 4.8, die an 9.10-Phenanthrin um den Faktor 13 vor der Addition von Lithiumpiperidid bevorzugt. Diese grössere Selektivität spricht für die höhere Stabilität des 9.10-Phenanthrin-Systems. Röntgenographische Strukturanalysen haben gezeigt, dass die 9.10-Bindung des Phenanthrens kürzer als eine Benzolbindung ist. Die wachsende Stabilität mit zunehmender Abstandsverkürzung zwischen den π-Elektronen ist mit der besseren Überlappung der Orbitals erklärbar. Das Ergebnis der Konkurrenzversuche spricht auch gegen eine Formulierung des Arins gemäss XII, da eine Annäherung zweier Elektronen mit parallelem Spin zu einer Abstossung und damit zu einer Hebung des Energieniveaus führen sollte; wären Arine Diradikale, so müsste das 9.10-Phenanthrin "heisser" sein als das Benz-in.

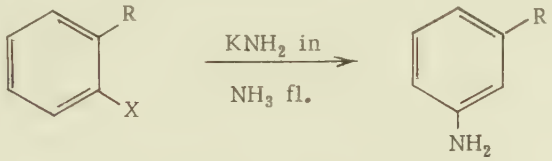
Formel IX findet eine Stütze in dem Befund von INGOLD (Lit. 11), dass ein spektraler Anregungszustand des Acetylens ähnliche Bindungswinkel und Kraftkonstanten wie der Benzolkern aufweist.

Formel XI, das dipolare Phenylen, von WITTIG (Lit. 12) als Zwischenstufe bei der Reaktion von Fluorbenzol mit Phenyllithium formuliert - aber ohne Umlagerungen bei der Umsetzung der 12 Fluoranisole mit Phenyllithium zu beobachten (Lit. 13) - ist vielleicht in untergeordnetem Ausmass am Grundzustand des Arins beteiligt.

Die Reaktionen der Halogenaromaten mit Lithium-dialkylamiden verlaufen in Gegenwart freien sekundären Amins besonders glatt. Lagert sich nun das freie Dialkylamin oder die N-Lithiumverbindung primär an das Arin an? In einer Dreikomponenten-Konkurrenz um 9.10-Phenanthrin vermochte W. MACK (Lit. 7) zu zeigen, dass sich Piperidin und Lithiumpiperidid praktisch gleich schnell addieren.

Die Addition nucleophiler Agenzien, die selbst nicht zur Freisetzung des Arins befähigt sind, bildet einen wichtigen Beweis für die endliche Lebensdauer des Arins. Hierher gehört auch die Deutung der von BERGSTROM, WRIGHT, CHANDLER und GILKEY (Lit. 14) aufgefundenen "Amidkatalyse" der Reaktion von Kaliumanilid mit Chlorbenzol in flüssigem Ammoniak: Erst die Zugabe von Alkaliamid führt zur Bildung von Diphenylamin, da nur Alkaliamid, nicht aber Kaliumanilid zur Arinfreisetzung befähigt ist; dagegen vermag Kaliumanilid erfolgreich um das Arin unter Bildung von Diphenylamin mit Alkaliamid und Ammoniak zu konkurrieren. Die in der katalytischen Phenylierung präparativ ausgewertete Konkurrenz von Lithiumphenyl und Lithiumpiperidid wurde bereits erwähnt (S. 5).

Es erhebt sich die Frage, wie Substituenten am Arin die Basenaddition orientieren. Dass Substituenten am Benzolkern bei Reaktionen nach dem Eliminierungsmechanismus das eintretende nucleophile Teilchen anders dirigieren als bei der elektrophilen aromatischen Substitution, war ein wesentlicher Anstoss zur Entwicklung der Arinchemie. So führt die Reaktion



für X = Cl, Br, J und R = $-OCH_3$, $-OC_6H_5$, -OH, $-N(CH_3)_2$, $-CF_3$, $-SCH_3$, $-SO_2CH_3$ ausschliesslich zur Bildung des 3-substituierten Anilins (Lit. 3). Auch die Reaktion der 3-Halogenanisole und -trifluormethylbenzole (Halogen = Cl, Br, J) mit Alkaliamid in flüssigem Ammoniak ergibt nur 3-Methoxy bzw. 3-Trifluormethyl-anilin. Die Isomerenverteilung bei der Addition von Lithiumphenyl an das 3-Methoxy-benzin wurde bereits erwähnt (S. 3). Auch hier tritt das nucleophile Agens ganz vorwiegend in 3-Stellung ein.

ROBERTS, VAUGHAN, CARLSMITH und SEMENOW (Lit. 15) deuten die Orientierungsphänomene bei der Reaktion der Halogenaromaten mit KNH_2/NH_3 damit, dass der Primärschritt der Addition an das Arin - die "höchstwahrscheinlich" in zwei Stufen verlaufe - die Anlagerung eines Amidanions im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt ist, der eine rasche Protonenaufnahme aus dem Lösungsmittel folgt. Die Anlagerung des Amidanions erfolgt so, dass die primär auftretende negative Ladung vom Substituenten stabilisiert wird.

HUISGEN und ZIRNGIBL (Lit. 16) fanden für die Anlagerung von Lithiumbasen (LiR) an 1.2-Naphthin das Verhältnis des Eintritts von R in die Position 1 bzw. 2 mit 32 : 68% recht konstant und weitgehend unabhängig vom Raumanspruch des R. Erst bei stark verzweigten Lithium-dialkylamiden (Lithium-diisopropylamid, -dicyclohexylamid) beeinflusste der Raumbedarf des nucleophilen Teilchens die Orientierung.

Meine Aufgabe war zunächst, den Substituenteneinfluss auf die Addition von Piperidin und Lithiumpiperidid an substituierte Benz-ine zu untersuchen. Zusammen mit der Erweiterung der kinetischen Daten zur Arinfreisetzung dienten die Orientierungsverhältnisse der Piperidin-Addition zur Bestimmung der partiellen RG-Faktoren der Arinfreisetzung; diese liessen enge Beziehungen zur Acidität der in die Metallierung einbezogenen CH-Bindung erwarten. Zur Deutung der partiellen RG-Konstanten der Arinbildung bei polycyclischen Brom-aromaten erwies sich die Ermittlung entsprechender RG-Faktoren der Aromaten-

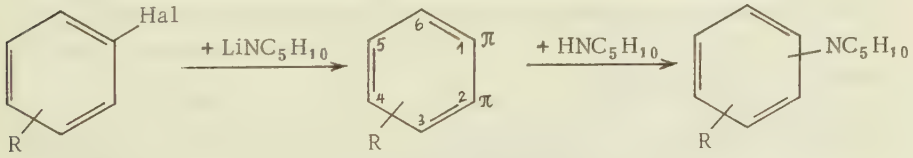
Metallierung als unumgänglich. Den Abschluss der Arbeit bilden Versuche zur mechanistischen Klärung der Halogenwasserstoffabspaltung aus Bromolefinen mittels lithiumorganischer Verbindungen und Lithium-dialkylamiden.

B. Orientierung bei Additionen an substituierte Benz-ine

1. Wahl der Modellreaktion und Methodisches

Das von ROBERTS gewählte System Arylhalogenid/Alkaliamid in flüssigem Ammoniak ist zur Analyse der Orientierungsphänomene bei Additionen an Arine nicht sehr günstig. Die entstehenden subst. Aniline sind stärkere Säuren als Ammoniak; als Alkalianilide konkurrieren sie anschliessend mit dem Alkaliamid bzw. Ammoniak um das Arin. Es kommt zur Bildung von Diarylaminen bzw. sogar Triarylaminen. Beim Eintritt in diese Folgereaktion sind vermutlich die stellungsisomeren Arylamine nicht gleichberechtigt. Die unterschiedliche Einbeziehung der Isomeren führt aber zu einer Verschiebung des primären Additionsverhältnisses. Ausserdem wird zwangsläufig die Ausbeute an Anilinen vermindert und u.U. die IR-Analyse durch beigemengte Di- und Triphenylamine gestört. Tatsächlich scheinen die Daten von ROBERTS diese kritischen Bemerkungen zu rechtfertigen.

Diese Schwierigkeiten werden vermieden, wenn man das in unserem Arbeitskreis mehrfach studierte System Arylhalogenid/Lithiumpiperidid (u.U. mit freiem Piperidin) in Äther verwendet. Die aus der Substitution hervorgehenden tertiären Amine sind in Gegenwart von Lithiumpiperidid oder freiem Piperidin stabile Endprodukte. Bei geeigneter Reaktionsführung erzielt man gute bis sehr gute Ausbeuten an N-Aryl-piperidinen.



Da der Substituent R unter den Reaktionsbedingungen nicht mit Lithiumpiperidid oder Piperidin reagieren darf, wurden folgende Gruppen gewählt:

$R = -CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C_6H_5$, $-OCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-F$, $-Br$, $-CF_3$, $-CON(CH_2)_5$.

Mit Ausnahme des Falles $R = -CF_3$ wurden die Brom-Aromaten eingesetzt.

Zur Einbeziehung des Fluor als Substituent ist zu bemerken: Fluor- und Brombenzol sind zur Eliminierung befähigt. Mit Lithiumpiperidid in Gegenwart von freiem Piperidin erfolgt die Reaktion des Brombenzols sehr viel schneller als die des Fluorbenzols (Lit. 6). Dennoch liess sich die Fluorabspaltung aus den Fluorbrombenzolen auch beim Arbeiten mit 1 Äquiv. Lithiumpiperidid nicht ganz unterdrücken, wie die Erfahrung lehrte.

Nur bei den o- und p-substituierten Brombenzolen ist die Arinbildung eindeutig. Aus den m-Verbindungen können strukturisomere Arine hervorgehen, wovon S. 23 noch näher die Rede ist.

Nach HUISGEN und SAUER (Lit. 17) werden optimale Ausbeuten an Piperidino-Aromaten erreicht, wenn man das Lithiumpiperidid in situ durch Eintropfen von Phenyllithium-Lösung in die Lösung des Arylhalogenids und überschüssigen Piperidins in Äther erzeugt. So liessen sich etwa 94% d.Th. N-Phenyl-piperidin gewinnen, wenn man 110 mMol Phenyllithium in 120 ccm Äther innerhalb von 3 Stdn. in die siedende Lösung von 50 mMol Brombenzol und 200 mMol Piperidin in 150 ccm Äther einfliessen liess. Dieser einfachen Methode bediente auch ich mich in der Regel bei der Umsetzung der substituierten Brombenzole mit Lithiumpiperidid. Die geringe Stationärkonzentration an Lithiumpiperidid im Reaktionsmedium berechtigt zu der Annahme, dass bei dieser Arbeitsweise praktisch nur freies Piperidin an das Arin addiert wird.

Die Aufarbeitung der Ansätze sei kurz skizziert: Nach Hydrolyse des überschüssigen Lithiumpiperidids wurde der basische Anteil im Vakuum vorsichtig vom überschüssigen Piperidin befreit. Bei der anschliessenden Destillation wurde jegliche Fraktionierung vermieden, um eine Trennung der Isomeren zu verhindern. Das Gemisch der Roh-Basen wurde der quantitativen IR-Analyse unterworfen.

Zur Aufnahme der Eichkurven wurden die reinen N-Aryl-piperidine benötigt. Die Darstellung dieser Vergleichssubstanzen gelang auf dem von SOMMERS und AALAND (Lit. 18) beschriebenen Weg aus den substituierten Anilinen durch Alkylierung mit Pentamethylenbromid in siedendem Toluol in Gegenwart von wasserfreiem Natriumcarbonat.

Mit welcher Genauigkeit lassen sich die Isomerenverhältnisse bestimmen? Wie die Tabellen zeigen, ist die Reproduzierbarkeit sowohl bei der IR-Analyse als auch bei Parallelversuchen gut. Der Einfluss von Verunreinigungen auf die IR-Analyse, die durchwegs in dem spezifischen Gebiet der CH-Wagging-Schwingungen (10-15 μ) erfolgt, lässt sich aber schwer beurteilen. Ich schätze den relativen Fehler der einzelnen Zahlen auf ±4%; bei den Werten unter 10% ist er sicher höher.

2. Die Addition von Piperidin an substituierte Benz-ine

a) Umsetzungen von Brom-toluolen, -cumolen und -biphenylen

Der Reaktion mit Lithiumpiperidid wurden jeweils 15-20 mMol des Arylbromids zugeführt. Als Nr. 2 der Tab. 1 wurden die Ergebnisse von SAUER (Lit. 17) mit 4-Methyl-benz-in übernommen.

Tabelle 1 Reaktionen der 2- und 4-Bromtoluole, -cumole und -biphenyle mit Lithiumpiperidid

Nr.	Aryl-bromid	Rohausbeute an isomeren $Ar\text{-}NC_5H_{10}$ in % d.Th.	IR-Analyse Reinheit der $Ar\text{-}NC_5H_{10}$	IR-Analyse Verhältnis der Isomeren
1	2-Bromtoluol	78	93	o : m = 34 : 66
2	4- "	88	92	m : p = 56 : 44
3	2-Bromcumol	77	99	o : m = 4 : 96
4	4- "	87	a) 98	m : p = 61 : 39
			b) 96	m : p = 61 : 39
5	2-Brombi-	95	98	o : m = 3 : 97
6	phenyl	85	94	o : m = 3 : 97
7	4- "	80	96	m : p = 56 : 44
8	4- "	86	97	m : p = 56 : 44

Im Falle des 4-Bromcumols wurde das gleiche Reaktionsgemisch zweimal zur IR-Analyse eingewogen (a und b in Spalte 4), bei den Brombiphenylen wurden unabhängige Parallelbestimmungen gemacht.

Bei der Umsetzung von 2-Bromtoluol mit Lithiumpiperidid wurde kein 4-(N-Piperidino-)toluol gefunden. Dies zeigt, dass die Arinbildung irreversibel ist und eine Isomerisierung des 2-Brom- zum 3-Bromtoluol über das Tolu-in-(2.3) nicht zustande kommt.

b) Umsetzungen von Brom-anisolen und -N,N-dimethylanilinen

Tabelle 2 Reaktionen der 2- und 4-Brom-anisole und -N,N-dimethylaniline mit Lithiumpiperidid

Nr.	Aryl-bromid	Rohausbeute an isomeren $Ar\text{-}NC_5H_{10}$ in % d.Th.	IR-Analyse Reinheit der $Ar\text{-}NC_5H_{10}$	IR-Analyse Verhältnis der Isomeren
9	2-Bromanisol	84	91	o : m = 0(<4) : 100
10	4- "	90	99	m : p = 47 : 53
11	4- "	90	97	m : p = 46 : 54
12	2-Bromdime-	87	85	o : m = 1 : 99
	thylanilin			
13	2- "	83	97	o : m = 1 : 99
14	4- "	50	100	m : p = 65 : 35
15	4- "	52	100	m : p = 64 : 36
16	4- "	51	100	m : p = 65 : 35
17	4- "	29	79	m : p = 56 : 44

Nur bei den o- und p-substituierten Brombenzolen ist die Arinbildung eindeutig. Aus den m-Verbindungen können strukturisomere Arine hervorgehen, wovon S. 23 noch näher die Rede ist.

Nach HUISGEN und SAUER (Lit. 17) werden optimale Ausbeuten an Piperidino-Aromaten erreicht, wenn man das Lithiumpiperidid in situ durch Eintropfen von Phenyllithium-Lösung in die Lösung des Arylhalogenids und überschüssigen Piperidins in Äther erzeugt. So liessen sich etwa 94% d.Th. N-Phenyl-piperidin gewinnen, wenn man 110 mMol Phenyllithium in 120 ccm Äther innerhalb von 3 Stdn. in die siedende Lösung von 50 mMol Brombenzol und 200 mMol Piperidin in 150 ccm Äther einfliessen liess. Dieser einfachen Methode bediente auch ich mich in der Regel bei der Umsetzung der substituierten Brombenzole mit Lithiumpiperidid. Die geringe Stationärkonzentration an Lithiumpiperidid im Reaktionsmedium berechtigt zu der Annahme, dass bei dieser Arbeitsweise praktisch nur freies Piperidin an das Arin addiert wird.

Die Aufarbeitung der Ansätze sei kurz skizziert: Nach Hydrolyse des überschüssigen Lithiumpiperidids wurde der basische Anteil im Vakuum vorsichtig vom überschüssigen Piperidin befreit. Bei der anschliessenden Destillation wurde jegliche Fraktionierung vermieden, um eine Trennung der Isomeren zu verhindern. Das Gemisch der Roh-Basen wurde der quantitativen IR-Analyse unterworfen.

Zur Aufnahme der Eichkurven wurden die reinen N-Aryl-piperidine benötigt. Die Darstellung dieser Vergleichssubstanzen gelang auf dem von SOMMERS und AALAND (Lit. 18) beschriebenen Weg aus den substituierten Anilinen durch Alkylierung mit Pentamethylenbromid in siedendem Toluol in Gegenwart von wasserfreiem Natriumcarbonat.

Mit welcher Genauigkeit lassen sich die Isomerenverhältnisse bestimmen? Wie die Tabellen zeigen, ist die Reproduzierbarkeit sowohl bei der IR-Analyse als auch bei Parallelversuchen gut. Der Einfluss von Verunreinigungen auf die IR-Analyse, die durchwegs in dem spezifischen Gebiet der CH-Wagging-Schwingungen (10-15 μ) erfolgt, lässt sich aber schwer beurteilen. Ich schätze den relativen Fehler der einzelnen Zahlen auf ±4%; bei den Werten unter 10% ist er sicher höher.

2. Die Addition von Piperidin an substituierte Benz-ine

a) Umsetzungen von Brom-toluolen, -cumolen und -biphenylen

Der Reaktion mit Lithiumpiperidid wurden jeweils 15-20 mMol des Arylbromids zugeführt. Als Nr. 2 der Tab. 1 wurden die Ergebnisse von SAUER (Lit. 17) mit 4-Methyl-benz-in übernommen.

Tabelle 1 Reaktionen der 2- und 4-Bromtoluole, -cumole und -biphenyle mit Lithiumpiperidid

Nr.	Aryl-bromid	Rohausbeute an isomeren $Ar\text{-}NC_5H_{10}$ in % d.Th.	IR-Analyse Reinheit der $Ar\text{-}NC_5H_{10}$	IR-Analyse Verhältnis der Isomeren
1	2-Bromtoluol	78	93	o : m = 34 : 66
2	4- "	88	92	m : p = 56 : 44
3	2-Bromcumol	77	99	o : m = 4 : 96
4	4- "	87	a) 98	m : p = 61 : 39
			b) 96	m : p = 61 : 39
5	2-Brombi-	95	98	o : m = 3 : 97
6	phenyl	85	94	o : m = 3 : 97
7	4- "	80	96	m : p = 56 : 44
8	4- "	86	97	m : p = 56 : 44

Im Falle des 4-Bromcumols wurde das gleiche Reaktionsgemisch zweimal zur IR-Analyse eingewogen (a und b in Spalte 4), bei den Brombiphenylen wurden unabhängige Parallelbestimmungen gemacht.

Bei der Umsetzung von 2-Bromtoluol mit Lithiumpiperidid wurde kein 4-(N-Piperidino-)toluol gefunden. Dies zeigt, dass die Arinbildung irreversibel ist und eine Isomerisierung des 2-Brom- zum 3-Bromtoluol über das Tolu-in-(2.3) nicht zustande kommt.

b) Umsetzungen von Brom-anisolen und -N,N-dimethylanilinen

Tabelle 2 Reaktionen der 2- und 4-Brom-anisole und -N,N-dimethylaniline mit Lithiumpiperidid

Nr.	Aryl-bromid	Rohausbeute an isomeren $Ar\text{-}NC_5H_{10}$ in % d.Th.	IR-Analyse Reinheit der $Ar\text{-}NC_5H_{10}$	IR-Analyse Verhältnis der Isomeren
9	2-Bromanisol	84	91	o : m = 0(<4) : 100
10	4- "	90	99	m : p = 47 : 53
11	4- "	90	97	m : p = 46 : 54
12	2-Bromdime-	87	85	o : m = 1 : 99
	thylanilin			
13	2- "	83	97	o : m = 1 : 99
14	4- "	50	100	m : p = 65 : 35
15	4- "	52	100	m : p = 64 : 36
16	4- "	51	100	m : p = 65 : 35
17	4- "	29	79	m : p = 56 : 44

Bei der Umsetzung des 4-Brom-dimethylanilins fällt die geringe Rohausbeute an Piperidino-dimethylanilinen auf (Nr. 14-17). Dabei wurde Nr. 16 nach der Hydrolyse möglichst rasch aufgearbeitet, um den Einfluss des Luftsauerstoffs auf die empfindlichen Phenylendiamine auszuschliessen; offensichtlich ist das aber nicht von Bedeutung. Ebensowenig kommt unvollständiger Reaktionsablauf zur Deutung der niedrigen Ausbeuten in Betracht: Unter Berücksichtigung des k_2-Wertes für 4-Brom-N,N-dimethylanilin (Lit. 7), sowie der verwendeten Konzentrationen waren die Reaktionszeiten mehr als ausreichend für vollständigen Ablauf.

Zum ersten Mal bei einem 4-substituierten Benz-in trat bei der Dimethylaminoverbindung eine stärkere Abweichung vom 1:1-Verhältnis auf. Nr. 17 wurde abweichend so durchgeführt, dass zu einer fertigen Lösung von je 2 Äquivalenten Lithiumpiperidid und Piperidin in siedendem Äther 1 Äquivalent 4-Brom-dimethylanilin gegeben wurde. Erfahrungsgemäss (Lit. 17) ist bei diesem Verfahren die Ausbeute an Piperidino-Aromaten geringer. Den hier erreichten 29% stand nicht einmal eine hohe IR-Reinheit gegenüber; das Isomerenverhältnis ist um 9% verschoben. In Anbetracht der minimalen Rohausbeute und geringen Reinheit des Produktes messe ich jedoch Versuch 17 weniger Bedeutung bei als Versuch 14-16; eine Störung der Messbanden bei der IR-Analyse in Versuch 17 möchte ich in diesem Fall für das abweichende Isomerenverhältnis verantwortlich machen.

c) Umsetzungen von Dibrom- und Fluorbrombenzolen

Im Gegensatz zu den anderen Bromaromaten, bei denen ein Überschuss Lithiumpiperidid angewandt wurde, müssen die Dihalogenverbindungen mit einem Unterschuss umgesetzt werden, um die Abspaltung von Halogen aus den Produkten - Brom- bzw. Fluor-phenyl-piperidinen - zu verhindern. Der grosse Geschwindigkeitsunterschied der Reaktion der Dihalogenverbindungen und der Brom- bzw. Fluorphenyl-piperidine mit Lithiumpiperidid (letztere dürften etwa so schnell wie die Brom- bzw. Fluor-dimethylaniline reagieren, also viel langsamer als die Dihalogenverbindungen) machte die Trennung der beiden Reaktionsstufen einfach. Ich arbeitete mit einem Molverhältnis Halogenverbindung: Lithiumpiperidid = 2:1 oder 3:1.

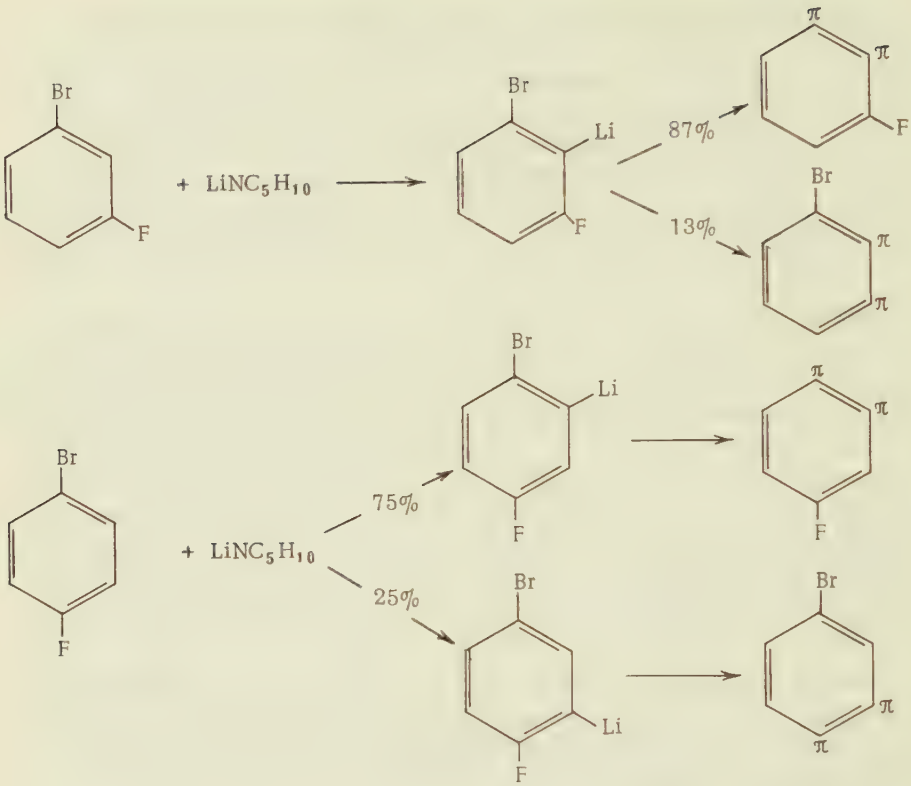
Die extrem grosse Reaktionsgeschwindigkeit der m-Dihalogenverbindungen (vgl. S. 22) lässt voraussagen, dass die Metallierung nur in 2-Stellung erfolgt, die Verbindungen also über das 3-Halogen-benz-in abreagieren werden. Tatsächlich liess sich kein p-substituiertes N-Aryl-piperidin im Produkt der m-Verbindungen nachweisen.

Tabelle 3 Reaktionen der 3- und 4-Dibrom- und Fluorbrombenzole mit Lithiumpiperidid
Die Rohausbeuten beziehen sich auf Lithiumpiperidid

Nr.	Aryl-bromid	Rohausbeute an isomeren $Ar\text{-}NC_5H_{10}$ in % d.Th.	IR-Analyse Reinheit der $Ar\text{-}NC_5H_{10}$	IR-Analyse Verhältnis der Isomeren
18	m-Dibrom-benzol	65	100	o : m = 17 : 83
19	m- "	57	96	o : m = 17 : 83
20	p- "	75	97	m : p = 43 : 57
21	p- "	73	101	m : p = 41 : 59
22	m-Fluorbrom-benzol	55	90	o : m = 6 : 94
23	m- "	54	90	o : m = 7 : 93
24	p- "	54	82	m : p = 23 : 77
25	p- "	53	81	m : p = 23 : 77
26	p- "	72	97	m : p = 32 : 68
27	p- "	67	93	m : p = 33 : 67

Wie die qualitative Analyse der Reaktionsprodukte aus den Fluorbrombenzolen ergab, waren diese alle bromhaltig. Dies zeigt, dass die Fluorbrombenzole nicht nur Brom, sondern auch Fluor unter der Einwirkung von Lithiumpiperidid eliminieren. Die quantitative Bestimmung ergibt das Bild Seite 14.

Eine IR-Analyse von Fluor- und Bromphenyl-piperidinen nebeneinander ist nicht möglich; lediglich das 3-Fluorphenyl-piperidin hat eine ungestörte Bande. Die eingeschleppten Bromphenyl-piperidine tauschen einen höheren Gehalt an 2- bzw. 4-Fluorphenyl-piperidin vor. Durch erhöhte Piperidinkonzentration sollte sich die Metallierung in o-Stellung zum Fluor zurückdrängen lassen. Versuch 26 und 27, die sich von Nr. 24 und 25 durch 4mal höhere Piperidinkonzentration unterscheiden, zeigen den Erfolg: Das m/p-Verhältnis ist zu Gunsten des m-Isomeren verschoben, also in der Richtung, die bei geringerem Gehalt an Bromphenyl-piperidinen zu erwarten ist. Die Isomerenverhältnisse der Tab. 3 sind aus dem skizzierten Grund weniger zuverlässig. Immerhin dürften sie die Grössenordnung der Isomerenverteilung richtig wiedergeben.



d) Umsetzungen von Chlorbenztrifluoriden und von Brom-benzoylpiperidinen

Da für die Isomerenbestimmung der Benztrifluoride nur das N-(3-Trifluormethyl-phenyl)-piperidin als Vergleichssubstanz zur IR-Analyse zur Verfügung stand, konnte nur dieses Isomere im Gemisch bestimmt werden. Die Versuche mit 2-Chlorbenztrifluorid seien nur der Vollständigkeit halber aufgeführt. Die geringe Rohausbeute zeigt, dass wegen der niedrigen Reaktionsgeschwindigkeit (vgl. S. 22) in hohem Masse Neben- und Folgereaktionen ablaufen.

Die Reaktionen der Brom-benzoylpiperidine verlaufen offensichtlich nicht einheitlich nach dem Eliminierungsmechanismus. 4-Brom-benzoylpiperidin ergibt ein Produkt, das der IR-Analyse nach 3-Piperidino-benzoylpiperidin enthält, was zumindest für einen teilweisen Reaktionsablauf nach dem Eliminierungsmechanismus spricht; allerdings ist hier die IR-Analyse störender Verunreinigungen wegen ungenau, wie auch die schlechte Reproduzierbarkeit zeigt. 2- und 3-Brom-benzoylpiperidin ergeben mit Lithiumpiperidid das stellungsgleiche

Tabelle 4 Reaktionen der 2- und 3-Chlor-benztrifluoride und der 2-, 3- und 4-Brom-benzoylpiperidine mit Lithiumpiperidid

Nr.	Aryl-bromid	Rohausbeute an isomeren $Ar\text{-}NC_5H_{10}$ in % d.Th.	IR-Analyse Reinheit der $Ar\text{-}NC_5H_{10}$	IR-Analyse Verhältnis der Isomeren
28	2-Chlor-benz-trifluorid	17	77	nur m-Isomeres
29	2- "	18	77	"
30	3- "	76	90	o : m = 0(<10):100
31	3- "	74	88	o : m = 0(<12):100
32	2-Brom-benzoyl-piperidin	91	80	o : m = 100 : 0
33	2- "	93	88	o : m = 100 : 0
34	3- "	75	68	o : m = 0(<8):100
35	3- "	71	70	o : m = 0(<8):100
36	4- "	75	88	m : p = 34(±5) : 66(±5)
37	4- "	70	89	m : p = 30(±5) : 70(±5)

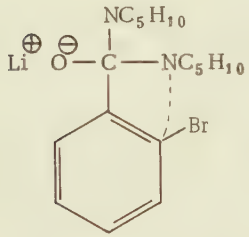
Piperidin-Derivat. Nach bisherigen Erfahrungen folgt die Reaktion des 2-Brom-benzoylpiperidins dem additiven Mechanismus, denn noch nie wurde bei Additionen an substituierte Benz-ine der ausschliessliche Eintritt des nucleophilen Teilchens in die 2-Stellung beobachtet. Für 3-Brom-benzoylpiperidin kann die Frage nach dem Eliminierungs-Mechanismus durch Analyse der Produkte nicht beantwortet werden, da Addition und Eliminierungsweg nur bzw. vorwiegend m-Isomeres erwarten lassen und o-Isomeres nicht sicher gefunden wurde.

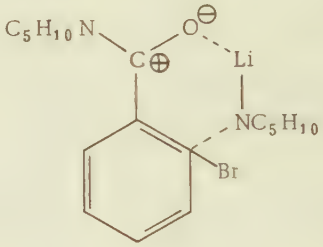
Eine Entscheidung kann hier auf Grund kinetischer Messungen getroffen werden: die k_2-Werte von 3- und 4-Brom-benzoylpiperidin sind um 5 Zehnerpotenzen kleiner als der des 2-Isomeren. Diese Abstufung der Geschwindigkeiten legt nahe, dass auch 3-Brom-benzoylpiperidin nach dem Eliminierungsmechanismus reagiert.

Woher rührt die gesteigerte Reaktionsfähigkeit des 2-Brom-benzoylpiperidins in der additiven Substitution? Die Carbonylgruppe könnte im Übergangszustand die negative Ladung mesomer übernehmen; dies kann aber nicht entscheidend sein, da 4-Brom-benzoylpiperidin nicht nach dem additiven Mechanismus reagiert. Auch die Erleichterung der additiven Substitution durch den induktiven Effekt der Carbonylgruppe wäre denkbar. Dagegen spricht aber, dass die Chlor-

benztrifluoride sicher nicht additiv mit Lithiumpiperidid reagieren - wie die Analyse der Reaktionsprodukte und vor allem die Abstufung der k_2-Werte (s.u.) zeigt -, obwohl die CF_3-Gruppe ebenfalls einen starken induktiven Effekt hat.

Eine recht attraktive Deutung scheint mir in folgendem zu liegen: Aus kinetischen Messungen (s. S. 22) ist bekannt, dass Benzoylpiperidin die Aktivität des Lithiumpiperidids in der Arinfreisetzung stark herabsetzt - ohne die Reaktionsordnung zu ändern -, also eine reversible Bindungsbeziehung zur Lithiumbase eingeht. Eine derartige Bindung ist durch Addition des Lithiumpiperidids an die





Carbonylgruppe denkbar oder durch Komplexbindung am Carbonylsauerstoff. Von beiden Stufen aus ist eine Übertragung des Piperidin-Restes, etwa im Sinne einer "Nachbargruppenbeteiligung" denkbar. Dabei wird man der zweiten Form aus sterischen Gründen (6-Ring) den Vorzug geben. Zwar deuten die kinetischen Messungen an 3- und 4-Brom-benzoylpiperidin stark auf eine Bindung des Lithiumpiperidids gemäss der ersten Formel, jedoch würde bereits eine geringe Gleichgewichtskonzentration an der zweiten Form die additive Substitution entscheidend erleichtern.

3. Addition von Lithiumpiperidid an substituierte Benz-ine

Substituenten in Position 4 des Benz-ins beeinflussen die Orientierung bei der Piperidin-Addition nur wenig. Zum Vergleich wurde an einigen Beispielen die Orientierung bei der Anlagerung von Lithium-piperidid untersucht. Zu diesem Zweck liess ich in eine siedende Lösung von Lithiumpiperidid - bereitet aus stöchiometrischen Mengen Lithiumphenyl und Piperidin in Äther - langsam eine ätherische Lösung des Bromaromaten im Unterschuss eintropfen. Als Addend an das freigesetzte Benz-in steht nunmehr nur Lithiumpiperidid zur Verfügung. Ausbeuten und Reinheit der Produkte lassen bei diesem Verfahren erfahrungsgemäss zu wünschen übrig.

Tabelle 5 Reaktionen von Bromaromaten mit überschüssigem Lithiumpiperidid in Äther (ohne freies Piperidin)

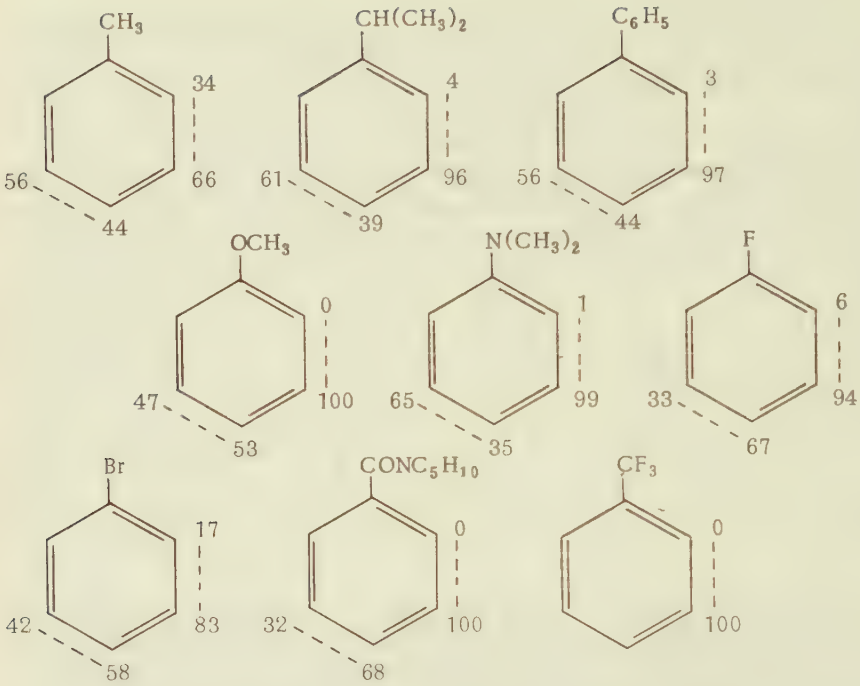
Nr.	Aryl-bromid	Rohausbeute an isomeren $Ar\text{-}NC_5H_{10}$ in % d.Th.	IR-Analyse Reinheit der $Ar\text{-}NC_5H_{10}$	IR-Analyse Verhältnis der Isomeren
38	2-Bromtoluol	40	76	o : m = 26 : 74
39	2- "	38	79	o : m = 24 : 76
40	4- "	38	92	m : p = 55 : 45
41	4- "	40	96	m : p = 55 : 45
42	4-Bromdiphenyl	39	89	m : p = 53 : 47
43	4- "	39	a) 92	m : p = 53 : 47
			b) 92	m : p = 54 : 46
44	4-Bromanisol	43	89	m : p = 47 : 53
45	4- "	44	89	m : p = 47 : 53

Der Vergleich mit früheren Versuchen (Nr. 1, 2, 7, 8, 10, 11) lehrt, dass sich bei den 4-substituierten Benz-inen die Additionsverhältnisse des Lithiumpiperidids nur unbedeutend von denen des Piperidins unterscheiden (nur beim 4-Brom-biphenyl hat sich das Verhältnis um 3% verschoben). Beim 2-Bromtoluol ist die 2-Stellung in der Lithiumpiperidid-Addition noch mehr behindert als bei der Addition von Piperidin.

4. Diskussion

Nachstehendes Diagramm gestattes es, die Orientierung bei der Piperidin-Addition an substituierte Benz-ine zu überblicken. Die durch eine unterbrochene Linie miteinander verbundenen Zahlen bedeuten das prozentuale Verhältnis, in dem das unsymmetrische Arin den Piperidinrest in den beiden möglichen Positionen aufnimmt.

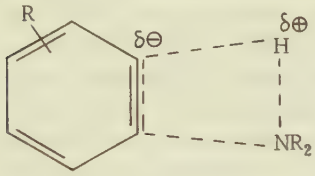
Der Versuch einer Deutung dieser Additionsphänomene, der auf die Frage nach dem Übergangs- oder Zwischenzustand der Addition eingehen muss, hat folgende Beobachtungen zu berücksichtigen:



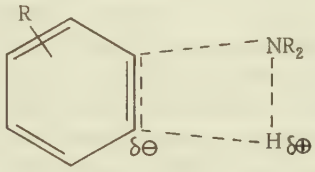
Wahrscheinlich erfolgt die Addition nicht stufenweise, wie ROBERTS (s. S. 7) für das System Arylhalogenid/Kaliumanilid/flüssiges Ammoniak vorschlug: Lithiumpiperidid und Piperidin werden vergleichbar schnell an das Arin addiert, wie W. MACK bei der Dreikomponentenkonkurrenz Lithium-N-methylanilid, Lithiumpiperidid und Piperidin um 9,10-Phenanthrin feststellte (Lit. 7). Bei der primären Anlagerung eines Piperidinrestes unter Bildung eines Carbanions sollte das Lithiumpiperidid mit der stark polaren Lithium-Stickstoff-Bindung vor dem Piperidin weit bevorzugt sein.

Bei einer Betrachtung des Übergangszustandes der Addition wird man das freie Elektronenpaar am Stickstoff ausser acht lassen können; Lithiumphenyl, das kein freies Elektronenpaar enthält, wird nämlich leichter, d.h. mit kleinerer Aktivierungsenergie, an Benz-in addiert als Lithiumpiperidid (Lit. 7). Dabei ist die Orientierung der Addition in beiden Fällen die gleiche, wie HUISGEN und ZIRNGIBL (Lit. 16) beim 1,2-Naphthin zeigen konnten. Auch bei substituierten Benz-inen findet man diese etwas erstaunliche Unabhängigkeit des Additionsverhältnisses vom nucleophilen Agens: Die Addition von Lithiumphenyl an 3-Methoxy-benzin (Lit. 4) erfolgt im gleichen Sinn wie die von Piperidin; ebenso addiert 4-Phenyl-benz-in Lithiumphenyl und Piperidin im gleichen Isomerenverhältnis (Lit. 10).

Ein Übergangszustand der Addition an Arine gemäss XIII und XIV (analog zu Lit. 16), scheint den Tatsachen am besten Rechnung zu tragen.



XIII



XIV

Die Annäherung des Piperidins erfolgt so, dass die NH-Bindung sich in der Ebene des Arin-Kerns befindet. Da das Benz-in in erster Linie ein elektrophiles Agens ist, darf man erwarten, dass die Bildung der Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung im Übergangszustand weiter fortgeschritten ist als die der Kohlenstoff-Wasserstoff-Bindung. Das ist aber mit dem Auftreten von Partialladungen verbunden, wie die Formeln oben zeigen: Die Stabilisierung der am aromatischen Kern auftretenden $\delta\ominus$-Ladung durch den induktiven Effekt von R sollte die Orientierung der Addition wesentlich bestimmen.

Schon die Additionsverhältnisse der Alkyl-benz-ine sprechen für das Wirken sterischer Faktoren. Während die induktive Elektronenabstossung seitens des Alkyls die Anhaftung des Piperidinorestes in Stellung 2 begünstigen sollte, geht der Anteil der 2-Substitution mit zunehmender Raumerfüllung des Alkyls stark zurück.

Die Addition von Lithiumpiperidid an 3-Methylbenz-in ist in 2-Stellung noch mehr gehindert als die Addition von Piperidin; vermutlich stellt das stark polare Lithiumpiperidid in Äther wegen Solvathülle und Assoziation bei der Addition höhere räumliche Ansprüche als das Piperidin. Bei der Addition an 4-substituierte Benz-ine spielt dieser sterische Effekt keine Rolle mehr.

Bei 4-Methyl-benz-in bzw. 4-Isopropyl-benz-in, sowie wenn R = -F, -Br, $-CF_3$ und $-CON(CH_2)_5$ lassen sich die Additionsphänomene durch den induktiven Substituenten-Effekt deuten. Bei den Elektronen-abstossenden Gruppen ist der energetisch begünstigte Übergangszustand der, bei dem die $\delta\ominus$-Ladung vom Substituenten möglichst entfernt ist; bei den Elektronen-anziehenden Gruppen der, bei dem die $\delta\ominus$-Ladung im Übergangszustand möglichst nahe am Substituenten liegt.

Etwas unbefriedigend ist die Deutung der Additionsphänomene durch sterische und induktive Effekte für R = $-OCH_3$, $-N(CH_3)_2$ und $-C_6H_5$; lediglich die Addition an 3-Dimethylamino- und 3-Phenyl-benz-in entspricht in ihrer starken Behinderung der 2-Stellung den Erwartungen. Wenn die Stabilisierung der $\delta\ominus$-Ladung im Übergangszustand der energetisch wesentliche Faktor ist, dann sollte

Brom diese Ladung besser übernehmen können als die Methoxylgruppe! Dennoch addiert 3-Brom-benz-in die sek. Base in stärkerem Ausmass in der ungünstigen 2-Stellung als 3-Methoxy-benz-in. Ein sterischer Effekt der Methoxylgruppe ist nicht denkbar; selbst wenn diese bevorzugt in der Kernebene liegt, sollte die Konformation, die keinen sterischen Effekt auf die Addition ausüben kann, der zweiten Konformation gegenüber nicht benachteiligt sein. Verglichen mit der dirigierenden Wirkung der schwach polaren Alkylgruppen ist unerklärlich, warum die Methoxylgruppe auf die Addition des Piperidins an 4-Methoxy-benz-in nur einen geringen richtenden Einfluss ausübt: Das m/p-Verhältnis ist nur wenig von 1 verschieden.

Die Addition an 4-Phenyl- und 4-Dimethylamino-benz-in lässt sich mit dem induktiven Effekt der Substituenten nicht vereinbaren, da dieser im gleichen Sinn wie der der Halogene wirkt und daher die Addition in 4-Stellung begünstigen sollte; tatsächlich erfolgt die Addition jedoch bevorzugt in 3-Stellung.

Eine befriedigende Deutung des Verhaltens der mit $-OCH_3$, $-N(CH_3)_2$ und $-C_6H_5$ 4-substituierten Benz-ine bei der Addition von Piperidin kann nicht gegeben werden. Es erscheint aber auch fraglich, ob unsere Vorstellungen von Substituenteneffekten bereits genügend entwickelt sind, um Effekte so geringer Grössenordnung vernünftig zu interpretieren. Den scharf reproduzierbaren Additionsverhältnissen an 4-substituierte Benz-ine liegen nur wenig verschiedene Aktivierungsenthalpien zugrunde. Da Lithiumpiperidid und Piperidin an 4-substituierte Benz-ine in quant. gleichen Verhältnissen addiert werden, der Energieinhalt des nucleophilen Teilchens die Addition also nicht beeinflusst, steht der Übergangszustand der Addition dem Grundzustand der Arine noch nahe. Das bedeutet, dass die Aktivierungskonfiguration schon recht früh auf der Reaktionskoordinate erreicht wird. Der exotherme Charakter der Basenaddition an das Arin würde das auch erwarten lassen.

C. Kinetik der Arinfreisetzung

1. Messungen an Derivaten des Brom- und Chlorbenzols

Zur Klärung des Mechanismus der Arinfreisetzung aus Halogenaromaten mittels Lithiumbasen führten J. SAUER und W. MACK in unserem Arbeitskreis bereits umfangreiche kinetische Untersuchungen aus. (Lit. 6, 7.). Im System Lithiumdialkylamid/Dialkylamin/Halogenbenzol wurden dabei folgende Parameter variiert: Die Konstitution des Amidrestes, das Halogen, die Konzentration an freiem sekundären Amin, die Substituenten der Halogenbenzole und die Konzentration an Lithiumsalzen. Die quantitative Auswertung der Desaktivierung durch Lithiumhalogenide weist auf 1:1-Komplexe mit Lithiumdialkylamiden, die nicht mehr zur Freisetzung von Arinen befähigt sind (Lit. 7). Die Halogenwasserstoff-Abspaltung aus Brom- und Jodaromaten mittels Lithiumpiperidid erfährt eine RG-Steigerung mit zunehmender Konzentration an freiem sek. Amin (Lit. 6); zur Deutung vgl. S. 5. Die Gesamtheit der kinetischen Daten steht im Einklang mit einer RG-bestimmenden o-Metallierung.

Im Zusammenhang mit der Bestimmung der Additionsverhältnisse an substituierte Benz-ine sollten die partiellen RG-Konstanten der Arinfreisetzung ermittelt werden. Hierzu bedurften frühere kinetische Messungen der Ergänzung. Nach Möglichkeit sollten die sehr rasch reagierenden Bromverbindungen der Messung zugänglich gemacht werden.

Der zeitlichen Verfolgung der Arinbildung diente wieder das System Arylhalogenid/Lithiumpiperidid/Piperidin (1:2:2) in Äther. Das Fortschreiten der Reaktion wurde durch potentiometrische Titration des freien Halogenanions in dem Ansatz entnommenen Proben verfolgt.

Die sehr grossen RG-Unterschiede der Arylhalogenide erlauben nicht, die k_2-Werte unter streng vergleichbaren Bedingungen zu messen. Die Variation der Konzentration bis zum 15fachen ist kaum noch statthaft. Die Komplexbildung mit Lithiumbromid lässt eine Konstanz der k_2-Werte über diesen Bereich nicht mehr erwarten. Auch steigt bei kleinen Konzentrationen die Fehleranfälligkeit der Messungen sprungartig an. Da der relativ kleine Bromid-Zuwachs gegenüber dem Blindwert des eingeschleppten Lithiumbromids kaum zu erfassen war, wurden die "raschen" Arylbromide bei 0° mit Lithiumbromid-freiem Lithiumpiperidid umgesetzt.

Beim 2- und 4-Fluorbrombenzol fand simultan die Metallierung in o-Stellung zum Fluor und Brom statt; die allein kinetisch verfolgte Bromidabspaltung hat ein Ausmass von 72 bzw. 75%. Die RG-Konstanten wurden um den Betrag der parallel ablaufenden Fluoridabspaltung vermindert. Dagegen bedurfte es keiner Korrektur beim m-Fluorbrombenzol (und bei den anderen m-Halogenbrom-

Tabelle 6 RG-Konstanten der Arinfreisetzung aus Halogenaromaten mit Lithiumpiperidid und Piperidin in Äther

Nr.	Halogenverbindung	HPip (Mol/l)	LiPip Br-frei -haltig	T (°C)	$10^5 \cdot k_2$ (l/Mol-sec)	
1	Brombenzol	0.309	-haltig	20	117	(Lit. 6)
2	2-Bromcumol	0.250	- "	20	21.6	
3	3-Bromcumol	0.250	- "	20	36.7	
4	4-Bromcumol	0.250	- "	20	61.7	
5	2-Brombiphenyl	0.256	- "	20	112	
6	4-Brombiphenyl	0.254	- "	20	239	
7	o-Dibrombenzol	0.056	- "	20	16500	
8	p-Dibrombenzol	0.056	- "	20	19300	
9	o-Fluor-brombenzol	0.056	- "	20	2020	
10	p-Fluor-brombenzol	0.056	- "	20	2960	
11	2-Chlor-benz-trifluorid	0.260	- "	20	53	
12	3- "	0.260	- "	20	667	
13	4- "	0.260	- "	20	78	
14	3-Brom-benz-trifluorid	0.057	- "	20	26200	
15	Lithium-4-brom-phenolat	0.120	- "	20	0	
16	Brombenzol	0.250	- "	20	93 [1])	
17	Brombenzol	0.260	- "	20	33 [2])	
18	2-Brom-benzoyl-piperidin	0.081	- "	20	242000	
19	2- "	0.086	- "	0	92000	
20	3- "	0.222	- "	20	8	
21	4- "	0.222	- "	20	3	
22	Brombenzol	0.329	-frei	20	584	(Lit. 7)
23	3-Bromanisol	0.043	-haltig	20	70000	
24	3- "	0.043	-frei	20	100000	
25	3- "	0.043	- "	0	29700	
26	Brombenzol	0.257	- "	0	100	
27	3-Fluor-brombenzol	0.022	- "	0	96500	
28	m-Dibrombenzol	0.032	- "	0	46900	
29	3-Chlorbrombenzol	0.032	- "	0	11600	
30	3-Jodbrombenzol	0.032	- "	0	20000	

[1]) Die Lösung enthielt 1 mMol Lithiumphenolat/1 mMol Brombenzol
[2]) Die Lösung enthielt 1 mMol Benzoylpiperidin/1 mMol Brombenzol

benzolen); hier erfolgt die Reaktionsverzweigung, nämlich 87% Lithiumbromid- und 13% Lithiumfluoridabspaltung, erst nach der einheitlichen, geschwindigkeitsbestimmenden Metallierung.

2. Partielle Geschwindigkeitskonstanten der Arinbildung substituierter Brombenzole

Geschwindigkeitsdaten substituierter Brombenzole vergleicht man zweckmässig mit denen des Brombenzols selbst, dessen beide o-Wasserstoffatome gleichberechtigt in die Arinbildung eingehen können. Die sog. partiellen RG-Konstanten substituierter Brombenzole finden sich im folgenden auf den RG-Wert eines Brombenzol-Wasserstoffs $\equiv 1$ bezogen.

Bei der Errechnung der partiellen RG-Konstanten o- und p-substituierter Brombenzol-Derivate aus den k_2-Werten der Tabelle 6 ist zu berücksichtigen, dass erstere nur ein, die letzteren zwei durch Metall ersetzbare Wasserstoffatome besitzen. Der Metallierung bei 3-substituierten Brombenzolen stehen zwei Wege offen; die Analyse der Produkte zeigt, in welchem Mass die Reaktionswege zum 3- und 4-substituierten Benz-in beschritten werden. Da sich die Additionsverhältnisse des 3- bzw. 4-substituierten Benz-ins, aus o- bzw. p-substituiertem Brombenzol bereitet, getrennt studieren lassen, erlaubt die Analyse des aus m-substituiertem Brombenzol erhaltenen Isomerengemisches den Rückschluss auf die prozentuale Beteiligung der beiden Arine am Reaktionsablauf. Das Beispiel des m-Brombiphenyls illustriert dieses Verfahren.

Die Umsetzungen der 2- und 4-substituierten Brombenzole mit Lithiumpiperidid in Gegenwart von freiem Piperidin finden sich S. 10 f. beschrieben. Die aus 3substituierten Brombenzolen unter den gleichen Bedingungen erhaltenen Isomerengemische unterwarf ich der quant. IR-Analyse; die Ergebnisse zeigt Tabelle 7.

Die Isomerenverteilung bei der Umsetzung von 3-Fluorbrombenzol, m-Dibrombenzol, 3-Brombenzoylpiperidin und 3-Chlorbenztrifluorid wurde bereits S. 13 und 15 aufgeführt.

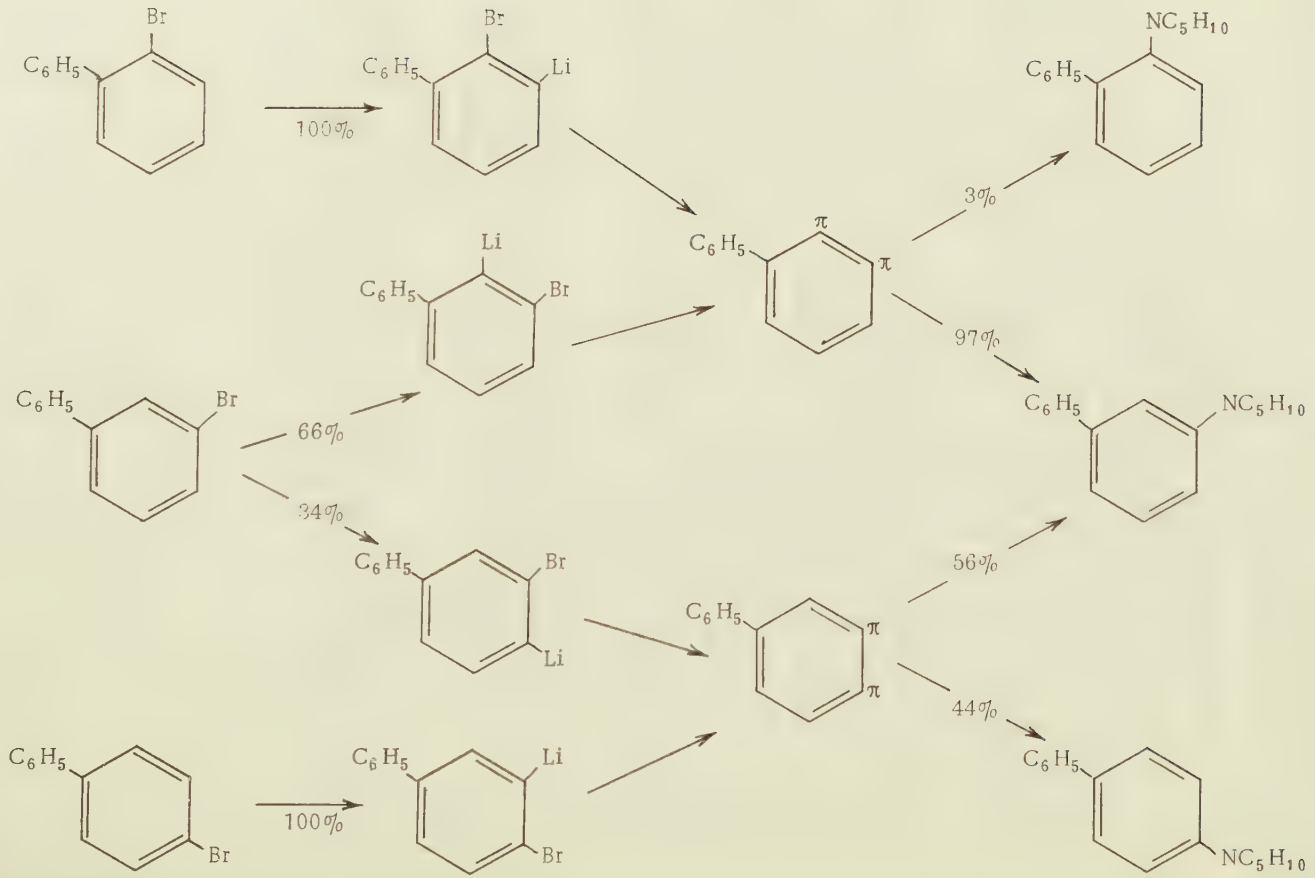

Br
C6H5
100%
Br
C6H5
Li
Li
C6H5
Br
C6H5
Br
66%
34%
C6H5
Br
Li
C6H5
Br
100%
C6H5
Li
Br
C6H5
π
π
C6H5
π
π
3%
97%
56%
44%
NC5H10
C6H5
C6H5
NC5H10
C6H5
NC5H10

Tabelle 7 Die Reaktion der 3-substituierten Brombenzole mit Lithiumpiperidid

Nr.	Aryl-bromid	Rohausbeute an isomeren $Ar\text{-}NC_5H_{10}$ in % d.Th.	IR-Analyse: Reinheit der $Ar\text{-}NC_5H_{10}$	IR-Analyse: Verhältnis der Isomeren	Reaktion über 3-R-benz-in	Reaktion über 4-R-benz-in
46	3-Brom-toluol	84	98	o:m:p = 17:59:24	48	52
47	3-Brom-cumol	78	92	o:m:p = 1:72:27	30	70
			93	o:m:p = 1:71:28	30	70
48	3-Brom-diphenyl	96	95	o:m:p = 2:83:15	66	34
49	3- "	98	87	o:m:p = 2:83:15	66	34
50	3-Brom-anisol	63	94	o:m:p = 0(<4): 100:0	100	0
51	3-Brom-dimethyl-anilin	90	99	o:m:p = 1:99:0	100	0
52	3- "	92	96	o:m:p = 1:99:0	100	0
53	3- "	74	86	o:m:p = 1:99:0	100	0

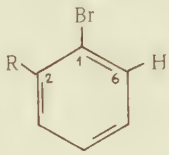
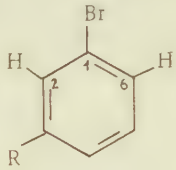
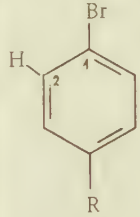
Unter Verwendung dieser Additionsverhältnisse, der kinetischen Daten der Lit. 7 und der eigenen kinetischen Ergebnisse errechnet man die partiellen Geschwindigkeitskonstanten der Tabelle 8, (s.S. 26). Für die Chlorbenztrifluoride bot ein Chlorbenzol-Wasserstoff den Bezugswert.

Wie erinnerlich, konnten nicht alle k_2-Werte unter streng vergleichbaren Bedingungen gemessen werden. Bezugspunkt war jeweils der unter gleichen Bedingungen gemessene Wert des Brombenzols:

$k_2 = 117 \cdot 10^{-5}$ (1/Mol·sec)
für 20°, mit LiBr-haltigem Lithiumpiperidid gemessen;
$k_2 = 584 \cdot 10^{-5}$ (1/Mol·sec)
für 20°, mit LiBr-freiem Lithiumpiperidid gemessen;
$k_2 = 100 \cdot 10^{-5}$ (1/Mol·sec)
für 0°, mit LiBr-freiem Lithiumpiperidid gemessen.

Die Genauigkeit der partiellen Geschwindigkeitskonstanten, die durch Kombination mehrerer, ihrerseits mit Fehlern behafteter Messergebnisse (Kinetik, Isomerenanalyse) zustande kommen, darf nicht zu hoch veranschlagt werden. Der Fehler dieser Konstanten beträgt ± 8-10%; bei den hohen k_p-Werten ist er sicher noch grösser.

Tabelle 8 Partielle Geschwindigkeitskonstanten (k_p) der Arinfreisetzung aus Brombenzol-Derivaten mittels Lithiumpiperidid und Piperidin in Äther bei 20°. Die eingeklammerten Zahlen bedeuten obere Grenzen

Subst. Brombenzol				
R =	H in Pos. 6	Pos.2	Pos.6	Pos. 2
$-CH_3$	0.50	0.35	0.38	0.45
$-CH(CH_3)_2$	0.37	0.19	0.44	0.53
$-C_6H_5$	1.9	1.8	0.91	2.0
-Br	140	940	(40)	83
-F	34	1700	(40)	25
$-OCH_3$	1.4	600	(30)	1.2
$-N(CH_3)_2$	0.58	7.3	(0.3)	0.23
$-CF_3$ [1])	4.6	58	(12)	3.4
$-CO-NC_5H_{10}$	4300 [2])	0.14	(0.04)	0.05

[1]) Abkömmlinge des Chlorbenzols

[2]) 2-Brombenzoylpiperidin reagiert nach dem additiven Mechanismus

Stützen die partiellen Geschwindigkeitskonstanten die These, dass die Metallierung der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Arinbildung ist? Metallierungen sollten umso schneller erfolgen, je acider der zu ersetzende Wasserstoff ist.

Alkylreste führen dem Benzolkern im induktiven und Hyperkonjugationseffekt Elektronen zu; der Benzolkern ist zur Übernahme der bei der Metallierung auftretenden $\delta\Theta$-Ladung weniger bereit. Infolgedessen sind die k_p-Werte der Bromtoluole und -cumole kleiner als 1. Wie der Vergleich der p-Isomeren zeigt, ist der Einfluss der Isopropylgruppe etwas kleiner als der der Methylgruppe; die 2-Position des 3-Bromcumols unterliegt sicher einem hindernden Orthoeffekt bei der Metallierung.

Die k_p-Werte der Brombiphenyle zeigen mit Werten > 1 die acidificierende Wirkung des Phenylrestes. Die 6-Position des 3-Phenyl-brombenzols wird wenig beeinflusst, in 2-Stellung überlagern sich die acidificierenden Effekte von Brom

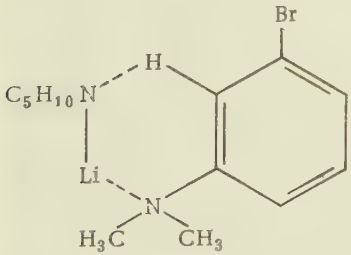
und Phenyl, so dass der 2-Wasserstoff trotz der Behinderung durch den grossen Phenylrest doppelt so schnell in die Metallierung einbezogen wird wie der 6-Wasserstoff.

Die hohen k_p-Werte der o- und p-Dihalogenverbindungen zeigen den stark acidificierenden Effekt des kerngebundenen Halogens. Die Einflüsse zweier Halogenatome, die in der 2-Stellung der m-Dihalogenverbindungen zusammentreffen, führen hier zu einer weiteren Steigerung der k_p-Werte um den Faktor 10. Die Metallierung in 6-Stellung ist hier nicht mehr nachweisbar, das Molekül reagiert ausschliesslich in 2-Stellung.

Methoxyl- und Dimethylaminogruppe beeinflussen die Acidität des Kern-Wasserstoffs durch induktiven und mesomeren Effekt in entgegengesetztem Sinn; erstere erhöht, letzterer vermindert die Acidität. Die k_p-Werte des 2- und 4-Bromanisols zeigen das schwache Überwiegen des induktiven Effektes über den mesomeren; dagegen ist bei der Dimethylaminogruppe der aciditätsmindernde mesomere Effekt stärker, wie die k_p-Werte des 2- und 4-Brom-dimethylanilins (<1) zeigen.

Die k_p-Werte des m-Bromanisols und m-Brom-dimethylanilins fallen aber ganz aus dem Rahmen. Die Überlagerung der induktiven Effekte zweier Substituenten in der 2-Stellung des m-Bromanisols vermag die Steigerung des k_p-Wertes auf 600 nicht befriedigend zu erklären. Beim m-Brom-dimethylanilin sollte der mesomere Effekt der Dimethylaminogruppe besonders in der 2-Stellung aciditätsmindernd wirken; der k_p-Wert ist jedoch bedeutend grösser als 1. Eine Metallierung in 6-Position ist in beiden Fällen nicht nachweisbar.

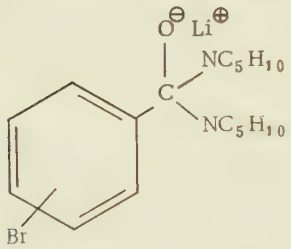
Eine mögliche Erklärung des hohen k_p-Wertes beim m-Bromdimethylanilin bietet eine primäre Koordination des Lithiumpiperidids am freien Elektronenpaar des Stickstoff-Atoms, das dadurch "Onium-Charakter" erhält und so induktiv die Acidität des Wasserstoffs in 2-Position erhöht. Auch beim m-Bromanisol wird man eine primäre Koordination der Lithiumbase am Äthersauerstoff annehmen müssen, wie der Vergleich der k_p-Werte der Bromanisole mit denen der Chlorbenztrifluoride zeigt:



Die Trifluomethylgruppe wirkt stärker acidificierend als die Methoxylgruppe; die partiellen Geschwindigkeitskonstanten von o- und p-Chlorbenztrifluorid sind grösser als die der entsprechenden Bromanisole. Dennoch übersteigt der k_p-Wert des m-Bromanisols den des m-Chlorbenztrifluorids um das 10fache; die CF_3-Gruppe bietet nicht die Möglichkeit zu einer primären Koordination (vgl. auch Lit. 7).

Die Formelzeichnung zeigt, wie man sich den intramolekularen Ablauf vorstellen kann. Die Hilfeleistung der Koordination erstreckt sich dabei auf Aktivierungsenthalpie und -entropie. Allerdings ist nicht ohne weiteres zu sehen, wie das Lithium "quer durch den Chelatring" die Bindungsbeziehung zum Kohlenstoff aufnimmt. Auf den ungewöhnlich grossen Kovalenzradius des Lithiums +) sei in diesem Zusammenhang hingewiesen.

o-Brom-benzoylpiperidin reagiert nach dem additiven Mechanismus der nucleophilen Substitution (s. S. 15). Beim m- und p-Isomeren würde man wegen des induktiven Effekts der Carbonamidgruppe k_p-Werte > 1 erwarten. Die erheblich niedrigeren k_p-Werte finden ihre Erklärung in der Herabsetzung der Konzentration an Lithiumpiperidid durch Addition an die Carbonamidgruppe. Diese Addition wird durch RG-Messungen bewiesen: Zugesetztes Benzoylpiperidin (1 Äquiv.) vermindert durch Desaktivierung des Lithiumpiperidids die RG-Konstante des Brombenzols um den Faktor 3,5. Ferner wirkt im Lithiumpiperidid/Brombenzpiperidid-Addukt der induktive Effekt des anionischen Sauerstoffs aciditätsmindernd. Moleküle mit Anion-Charakter werden im Grenzfall überhaupt nicht mehr durch Lithiumpiperidid metalliert, wie die Reaktionsträgheit des Lithium-p-bromphenolats zeigt (Nr. 15 in Tab. 6). Eine Desaktivierung des Lithiumpiperidids durch Komplexbindung mit Lithiumphenolat findet demgegenüber nur ganz untergeordnet statt (Nr. 16 der Tab. 6).

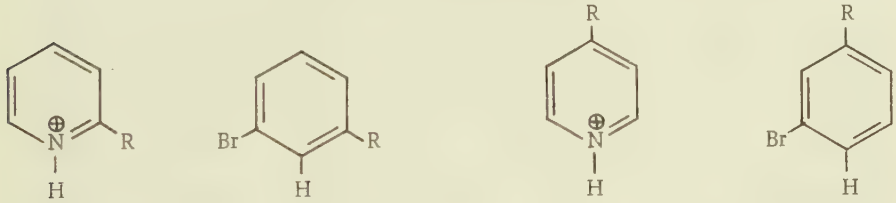


Der Einfluss von Substituenten R auf die Acidität etwa von Carbonsäuren ist sehr gut bekannt und diente der Aufstellung der Hammett-Gleichung. Dagegen existieren keine Vergleichswerte von CH-Aciditäten. Auch die grossen Änderungen in der Entfernung des dissoziationsfähigen Protons, in den Konjugationsverhältnissen und vor allem in den sterischen Bedingungen erschweren den Vergleich der Carbonsäure-Aciditäten mit dem der Bromaromaten. Für einen quantitativen Vergleich erscheinen aber die p_{Ka}-Werte substituierter Pyridine geeignet. Bei der Reaktion

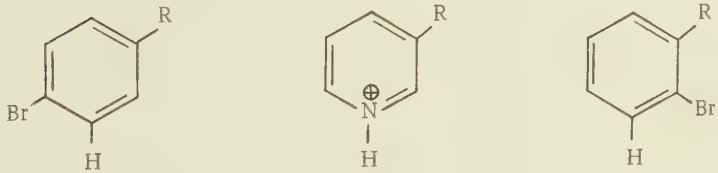
+) Privatmitteilung von Dr. H. Krebs, Bonn.

sollte der Substituent R die Acidität der NH-Bindung, d.h. den p_{Ka}-Wert, in gleicher Weise beeinflussen wie bei der Metallierung substituierter Brombenzole mit Lithiumbasen die CH-Bindung, gleichen Abstand des Substituenten vom Reaktionszentrum vorausgesetzt. Der Einfluss des Broms, das stets o-ständig zur reagierenden CH-Bindung steht, wird als konstant betrachtet. Die graphische Auftragung der p_{Ka}-Werte substituierter Pyridine gegen den log k_p sollte, wenn für die Metallierung der Bromaromaten die CH-Acidität entscheidend ist, eine Gerade ergeben. Messungen der p_{Ka}-Werte substituierter Pyridinium-ionen wurden von H.C.BROWN u. D.H.Mc DANIEL (Lit. 19) ausgeführt.

Um die Forderung nach gleichem Abstand des Substituenten vom Reaktionszentrum zu erfüllen, werden die p_{Ka}-Werte (Lit. 19) und die partiellen Geschwindigkeitskonstanten in folgender Weise zu Wertepaaren zusammengefasst (Tabelle und Diagramm s.S. 30/31):



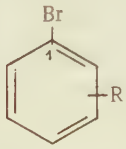
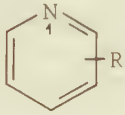
Symbol: △ Symbol: □

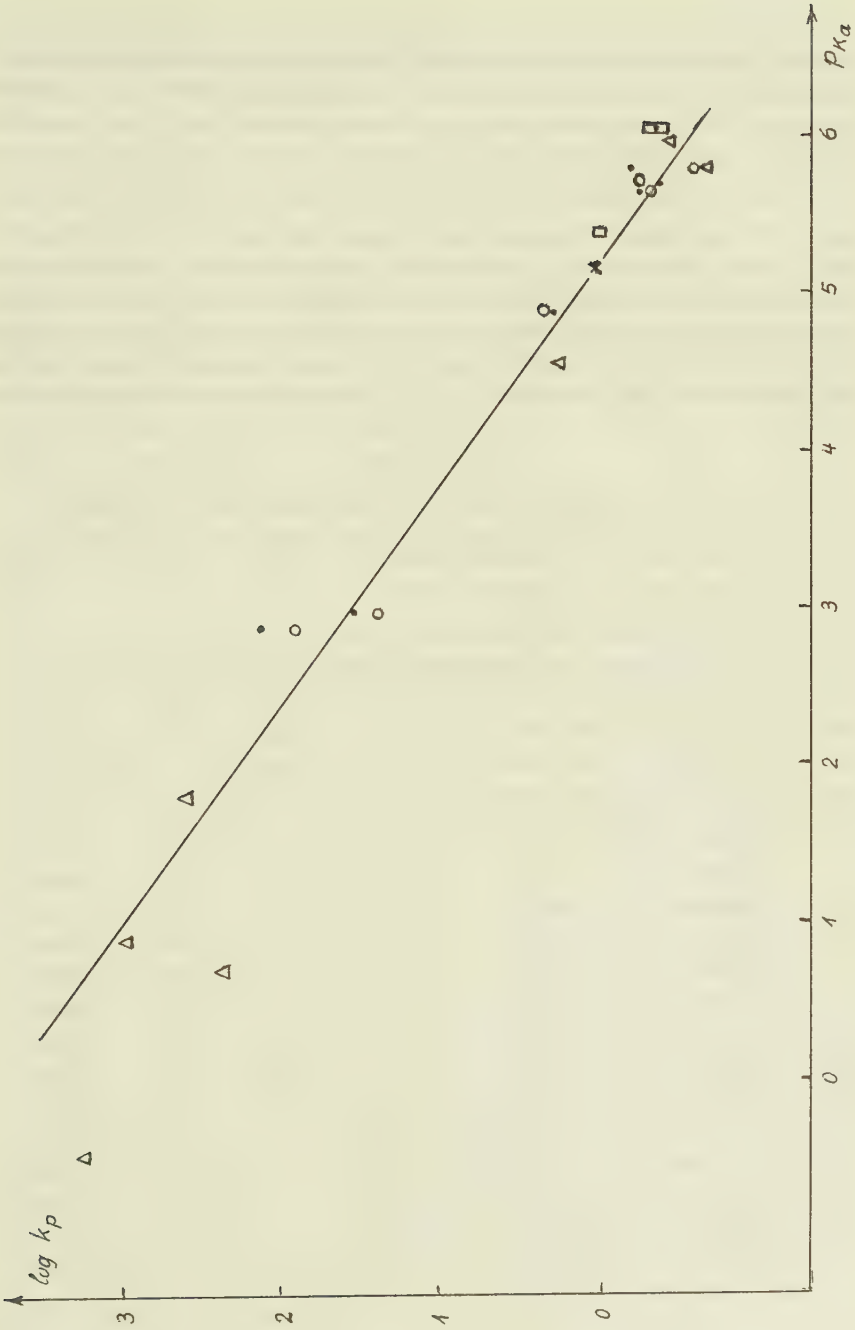


Symbole: ○ ●

In Anbetracht der Tatsache, dass strenge Linearität nur bei identischem Mechanismus der beiden Reaktionen erwartet werden kann, halten sich die Streuungen der Punkte von der Geraden in erträglichen Grenzen. Starke Abweichungen zeigen 3-Fluor- und 3-Chlor-brombenzol, die langsamer reagieren, als man aus den p_{Ka}-Werten des 2-Fluor- und 2-Chlorpyridin erwarten würde. Eine überzeugende Erklärung für diese Abweichung kann nicht gegeben werden; vielleicht bewirkt der mesomere Effekt des Fluors oder Chlors eine Verminderung der Metallierungsgeschwindigkeit, ohne sich in gleichem Mass auf die p_{Ka}-Werte der Pyridine auszuwirken.

Tabelle 9 Partielle Geschwindigkeitskonstanten der Arinbildung und p_{Ka}-Werte substituierter Pyridine (graphische Auftragung der Werte S. 31)

Substituent R	Stellung in Position 		k_p	log k_p	p_{Ka} der Pyridinium-ionen
$-CH_3$	2	3	0.50	-0.301	5.68
	3	2	0.35	-0.452	5.97
	3	4	0.38	-0.420	6.02
	4	3	0.45	-0.346	5.68
$-C_6H_5$	2	3	1.9	0.279	4.87
	3	2	1.8	0.255	4.55
	3	4	0.91	-0.041	5.38
	4	3	2.0	0.301	4.87
$-CH(CH_3)_2$	2	3	0.37	-0.432	5.72
	3	2	0.19	-0.721	5.83
	3	4	0.44	-0.356	6.02
	4	3	0.53	-0.276	5.72
-Br	2	3	140	2.146	2.84
	3	2	940	2.973	0.90
	4	3	83	1.919	2.84
-F	2	3	34	1.532	2.97
	3	2	1700	3.230	-0.44
	4	3	25	1.398	2.97
$-NR_2$	2	3	0.58	-0.236	5.80
	4	3	0.23	-0.638	5.80
-H	-	-	≡1.0	0.00	5.17
-J	3	2	400	2.602	1.82
-Cl	3	2	230	2.362	0.72


log k_p
3
2
1
0
0
1
2
3
4
5
6
pK_a

Bei der NR_2-Gruppe wurden die log k_p der Bromdimethylaniline mit dem p_{Ka}-Wert des 3-Aminopyridins verglichen; die Werte für 2- und 4-Aminopyridin werden stark durch Mesomerie gesteigert. - Für 3-Jod- und 3-Chlor-brombenzol liegt keine Produktanalyse vor; die Annahme ausschliesslicher Metallierung in 3-Stellung scheint gerechtfertigt.

Die befriedigende Erfüllung der Korrelation bestätigt die Bedeutung der CH-Acidität für die o-Metallierung als RG-bestimmende Stufe der Arinbildung. Wenn man die Verschiedenheit der Vergleichssysteme ins Auge fasst, erscheint die Beziehung sogar überraschend gut erfüllt. Die Acidität der Pyridiniumsalze wurde in Wasser gemessen; die kinetischen Daten beziehen sich auf Äther als Lösungsmittel. Bei den Pyridiniumsalzen liegt ein einfacher Protonenübergang im Sinn von Brönstedt vor; die Metallierung ist im Chemismus wesentlich komplizierter (vgl. S. 5).

3. Abhängigkeit von der Konzentration des freien sekundären Amins

Einige Werte über die Piperidinabhängigkeit der RG bei "schnellen" Brombenzolderivaten bringt die folgende Tabelle.

Tabelle 10 Piperidinabhängigkeit der k_2-Werte. Die lfd. Nr. beziehen sich auf Tab. 6. Es wurden jeweils nur die Piperidinkonzentrationen variiert

Lfd. Nr.	Halogen-verbindung	Hal-Vbdg.: LiPip : HPip (Mol.Verh.)	HPip Mol/l	LiPhen Br-frei -haltig	T^oC	$10^5 \cdot k_2$ (l/Mol·sec)
7	o-Dibrom-	1:2:2	0.056	-haltig	20	16500
	benzol	1:2:6	0.160	"	20	16800
10	4-Fluorbrom-	1:2:0	0	"	20	4460
	benzol	1:2:2	0.056	"	20	2960
14	3-Brombenz-	1:2:0	0	"	20	40000
	trifluorid	1:2:2	0.057	"	20	26200
		1:2:6	0.160	"	20	25000
25	3-Brom-	1:2:0	0	-frei	0	27800
	anisol	1:2:2	0.043	"	0	29700
		1:2:6	0.117	"	0	33500
27	3-Fluorbrom-	1:2:2	0.022	"	0	96500
	benzol	1:2:6	0.063	"	0	63000
28	3-Dibrom-	1:2:0	0	"	0	70000
	benzol	1:2:2	0.032	"	0	46900

Mit Ausnahme von o-Dibrom- und m-Methoxybrom-benzol, deren RG fast unabhängig von der Konzentration der freien Base ist, zeigen alle Verbindungen negative Piperidinabhängigkeit, wie sie beim Vergleich mit einem grösseren Zahlenmaterial (Lit. 7) nur bei grossen k_2-Werten gefunden wurde; die langsam reagierenden Bromverbindungen zeigen, soweit vermessen, durchwegs positive Piperidinabhängigkeiten.

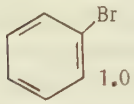
Obwohl im einzelnen für die - auch vom Arylbromid abhängigen - Piperidinabhängigkeiten noch keine stichhaltige Begründung gegeben werden kann, ist es plausibel, dass die Verminderung der RG mit zunehmender Konzentration an freiem sekundären Amin auf die Entmetallierung der o-Lithiumhalogenverbindung zurückzuführen ist. Ähnlich den Erscheinungen im System Arylfluorid/Alkaliamid/flüssiger Ammoniak vermag bei den "schnellen" Arylbromiden die Rückreaktion (k_{-1}) bereits erfolgreich mit der Lithiumhalogenidabspaltung aus der metallierten Zwischenstufe zu konkurrieren (S. 4).

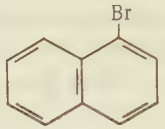
Eine ausführliche Diskussion über die Aminabhängigkeit bei der Arin-Bildung aus Bromaromaten mittels Lithiumpiperidids bringt Lit. 66.

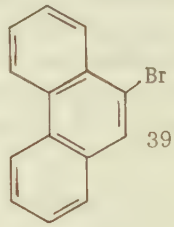
D. Aciditäten kondensierter Kohlenwasserstoffe

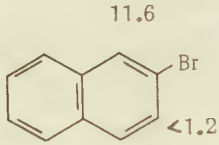
1. Kinetik der Arinfreisetzung aus bromierten aromatischen Polycyclen

Aus den kinetischen Messungen von W. MACK (Lit. 7) ergeben sich folgende partielle RG-Konstanten für die Bromderivate kondensierter aromatischer Systeme:









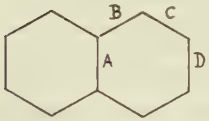
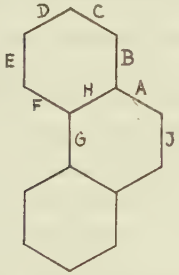
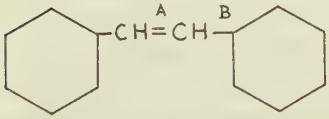
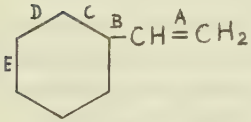
Die hier zutage tretende höhere Acidität der Abkömmlinge polycyclischer Aromaten kann zwei Gründe haben:

1) Der Wasserstoff polycyclischer Aromaten ist a priori stärker sauer als der des Benzols. Diese Eigenschaft müsste man wohl mit der besseren Stabilisierung der negativen Partialladung in den Alkaliabkömmlingen kondensierter Aromaten in Zusammenhang bringen.

2) Die grössere Acidität des o-Wasserstoffs bei den kondensierten Ringsystemen beruht auf der besseren elektrostatischen Acidificierung durch die polare CBr-Bindung. Diese kann durch direkte Wirkung durch den Raum (Feldeffekt) wie auch durch Induktion über das kovalente Bindungssystem zustandekommen. Massgeblich für die induktive Weiterleitung des acidificierenden Effekts ist die Polarisierbarkeit der als Leiter dienenden Kovalenzen.

Die Polarisierbarkeit einer CC-Doppelbindung übertrifft die der Einfachbindung bei weitem, steht ihrerseits aber wieder hinter der der Dreifachbindung zurück. Bei Bindungen gebrochener Ordnung wird man erwarten dürfen, dass die Verschieblichkeit der π-Elektronen mit dem "Doppelbindungscharakter" bzw. der "bond order" der betrachteten Bindung zunimmt. Die uns interessierenden C-C-Bindungen der Polyaromaten weisen nun grösseren Doppelbindungscharakter als die Benzolbindung auf (Tab. 11); die höheren partiellen RG-Werte der kondensierten Bromaromaten wären somit qualitativ erklärbar. Der Zunahme des Doppelbindungscharakters geht die Abnahme der Bindungslänge parallel;

Tabelle 11 Bindungslänge und "bond order" in aromatischen Kohlenwasserstoffen (nach Lit. 61)

Verbindung		bond order	Bindungslänge (Å) berech.	experim.
Benzol		1.623	1.39	1.39
Naphthalin 	A	1.433	1.42	1.393
	B	1.516	1.40	1.425
	C	1.690	1.38	1.365
	D	1.530	1.40	1.404
Phenanthren (Lit. 62) 	A	-	1.444	-
	B	-	1.411	-
	C	-	1.373	-
	D	-	1.406	-
	E	-	1.373	-
	F	-	1.410	-
	G	-	1.448	-
	H	-	1.394	-
	J	-	1.352	-
trans-Stilben 	A	1.82	-	1.45
	B	-	-	1.44
Styrol 	A	1.92	1.34	-
	B	1.31	1.45	-
	C	1.58	1.40	-
	D	1.63	1.39	-
	E	1.62	1.39	-

da für Phenanthren nur die berechneten Bindungslängen bekannt sind, wurden nur diese in Tab. 11 aufgenommen.

Über Aciditätsunterschiede aromatischer Kohlenwasserstoffe ist nur wenig Qualitatives und nichts Quantitatives bekannt. Eine Beantwortung obiger Alternative hat den zahlenmässigen Vergleich von aromat. CH-Aciditäten zur Voraussetzung.

2. Metallierungen und Konkurrenzmetallierungen

a) Metallierungen des Benzols, Naphthalins und Phenanthrens

Der Ersatz aromatischen Wasserstoffs gegen Metall erfordert die Verwendung stärkster Basen. Vielfach bewährt haben sich Natrium-organische Verbindungen (Lit. 20). Diese haben den entscheidenden Nachteil, dass mit ihnen Reaktionen nur in heterogener Phase möglich sind; für Konkurrenzversuche ist aber homogenes Medium Voraussetzung. Auch die von WITTIG, BENZ und BICKELHAUPT (Lit. 21) eingeführten Komplexe von Na- mit Li-organischen Verbindungen, die in ihrer Reaktivität eine Zwischenstellung zwischen natrium- und lithiumorganischen Verbindungen einnehmen und ätherlöslich sind, eignen sich nicht, da das metallierende Agens sich während der Reaktion in undefinierter Weise in seiner stöchiometrischen Zusammensetzung ändert. Als Metallierungsmittel fanden daher Alkyllithiumverbindungen Anwendung, die aber in Äther nur begrenzt haltbar sind; die konkurrierende Ätherspaltung musste in Kauf genommen werden.

Versuche, Benzol mit tert.-Butyllithium als reaktivster Alkyllithiumverbindung zu metallieren, hatten auch nach längeren Reaktionszeiten keinen Erfolg, offenbar deshalb, weil die lithiumorganische Verbindung nur bei -30° gehandhabt werden kann. Bei steigender Temperatur nimmt die RG der Ätherspaltung rascher zu als die der Benzol-Metallierung. Die von GILMAN, MOORE und BAINE (Lit. 22) beschriebene Darstellung von tert.-Butyllithium in Petroläther, in dem es ohne weiteres auch bei höheren Temperaturen beständig wäre, konnte nicht reproduziert werden. Ebensowenig konnte durch Umsetzung von n-Butyllithium in Petroläther mit Benzol eine Metallierung des Benzols erreicht werden. Phenyllithium bildet in Petroläther eine ca. 0.1m Lösung; Reaktion in homogenem Medium wäre also möglich.

Die Metallierungen wurden daher mit n-Butyllithium (LiBr-haltig) in siedendem Äther durchgeführt. Die quantitative Bestimmung der Metallierungsprodukte erfolgte nach in der Regel 24stdg. Kochen mittels Carboxylierung bei -74° durch Einwerfen von Trockeneis, Isolierung und Veresterung des sauren Anteils mit Diazomethan. Die Methylester wurden destilliert und der quantitativen IR-Analyse unterworfen.

Über die Metallierung von Benzol mit n-Butyllithium zu 15% Lithiumphenyl berichteten GILMAN, PACEVITZ und BAINE (Lit. 23), allerdings ohne experimentelle Angaben. Nach GILMAN und BEBB (Lit. 24) wird Naphthalin von n-Butyllithium in der 1-Position ca. 2.5mal rascher metalliert als in 2-Stellung; auch hier fehlen experimentelle Einzelheiten. Über die Metallierung von Phenanthren mit n-Butyllithium ist in der Literatur nichts bekannt.

Die Metallierung von Benzol mit Unterschuss n-Butyllithium bei 22stdg. Reaktion in siedendem Äther gelang mir in einer Ausbeute von 15%; allerdings ergab ein Parallelversuch eine Ausbeute von nur 9% (vgl. exper. Teil).

Meine Ergebnisse über die Metallierung von Naphthalin und Phenanthren zeigt Tab. 12 und Tab. 13.

Tabelle 12 Metallierungen von Naphthalin mit n-Butyllithium in siedendem Äther. Ausbeuten sind auf n-Butyllithium bezogen

Nr.	mMol Naphthalin	mMol n-Bu.-Li.	n-Bu.-Li. Anfangskonz. (Mol/l)	RK-zeit (Stdn)	Rohausbeute an Estergemisch (%)	IR-Analyse Reinheit	IR-Analyse $\alpha:\beta$
1	78	91	1.30	9.5	3.9	89	75:25
2	78	91	1.30	9.5	2.0	86	83:17
3	100	100	0.83	19	8.9	101	77:23
4	55	44	0.52	9.5	9.8	101	57:43
5	55	44	0.52	9.5	9.8	102	58:42
6	63	50	0.48	23	20	103	51:49

Demnach hängt die Orientierung der Naphthalin-Metallierung sehr stark von den experimentellen Bedingungen ab und erreicht in verdünnten Butyllithiumlösungen den Wert $\alpha:\beta = 1:1$. Ursache des verblüffenden Phänomens dürften die Komplex- und Autokomplexbildungsvorgänge in der lithiumbromidhaltigen Butyllithiumlösung sein, die zudem mit fortschreitender Reaktion wachsende Mengen Lithiumalkoholat aus der Ätherspaltung enthält. Vielleicht beruht die geringere Selektivität verdünnter Butyllithiumlösungen auf der Dissoziation von Komplexen, wobei aktives, monomeres Butyllithium freigesetzt wird. Die Neigung lithiumorganischer Verbindungen zur Komplex- und Autokomplexbildung ist hinlänglich bekannt (vgl. z.B. Lit. 7). Auf jeden Fall ergibt sich die Notwendigkeit guter Standardisierung der Reaktionsbedingungen bei den Konkurrenzversuchen, um reproduzierbare Werte zu erhalten.

Die Metallierung des Phenanthrens kann prinzipiell in 5 verschiedenen Stellungen erfolgen. Die Hoffnung, die Metallierung auf die 9-Position beschränkt zu sehen, erfüllte sich nicht. Es mussten daher die 5 isomeren Phenanthrencarbonsäuremethylester nach Literaturvorschriften bereitet werden, um die IR-Analyse des Carboxylierungsgemisches zu ermöglichen. Für das 1-, 3-, 4- und 9-Isomere wurden leidlich spezifische IR-Banden gefunden; die 2-Verbindung wurde aus der Differenz bestimmt. Tab. 13 zeigt die Resultate.

Tabelle 13 Metallierungen von Phenanthren mit n-Butyllithium in siedendem Äther. Ausbeuten sind auf n-Butyllithium bezogen.

mMol Phenanthren	mMol n-Bu.-Li.	n-Bu.-Li. Anfangskonz. (Mol/l)	Rk.-zeit (Stdn.)	Rohausb. an Estergemisch (%)	IR-Analyse Verhältnis der Isomeren 1: 2: 3:4: 9
70.0	50.0	0.47	17	29	16:32:19:2:31
112	136	1.36	20	15	19:29:10:5:37

Man kann mit einiger Sicherheit sagen, dass alle 5 Stellungen des Phenanthrens metalliert werden; eine starke spez. Bande bei 835 cm^{-1} erlaubt die Erfassung auch kleiner Mengen 4-Phenanthren-carbonsäure-methylester. Die 9-Stellung ist bei der Metallierung nicht einmal deutlich bevorzugt. Ob die Unterschiede in den Mengenverhältnissen der 5 Isomeren, die bei den 2 Metallierungsversuchen beobachtet wurden, auf die verschiedenen Konzentrationen des n-Butyllithiums zurückgehen, ist möglich, bedarf aber der Sicherung.

b) Konkurrenzmetallierungen Benzol/Naphthalin und Naphthalin/Phenanthren

Für die Konkurrenzversuche wird das Gemisch der Kohlenwasserstoffe vorgelegt und je nach Konzentration der zur Verfügung stehenden n-Butyllithiumlösung noch mit absolutem Äther versetzt. Die nach Zugabe der ätherischen n-Butyllithiumlösung gebildete homogene Lösung wird 24 Stdn. rückfliessend gekocht, auf -74° Innentemperatur abgekühlt und durch Einwerfen von Trockeneis carboxyliert. Das resultierende Carbonsäuregemisch wird mit Diazomethan verestert und das Gemisch der Methylester der quantitativen IR-Analyse unterworfen. Die Ergebnisse zeigen Tabelle 14 und 15.

Tabelle 14 Konkurrenzmetallierungen Benzol/Naphthalin in siedendem Äther

Naphth. : Benzol mMol	n-Butyllithium mMol	n-Butyllithium Anfangs-konz.	Methyl-benzoat mMol	Methyl-naphthoate mMol	Methyl-naphthoate $\alpha : \beta$	Gesamtausbeute an Ester g	Gesamtausbeute an Ester IR-Reinheit	K (Naphth. : Benzol)
100 : 400	100	0.80	20.0	19.6	46 : 54	6.20	103	4.3
100 : 300	80	0.63	11.8	18.6	47 : 53	5.00	101	5.2
100 : 200	80	0.63	9.2	19.1	45 : 55	4.80	100	4.4
100 : 300	100	0.80	13.2	17.1	48 : 52	5.21	96	4.6
100 : 200	100	0.80	9.8	18.7	50 : 50	5.13	94	4.1

Tabelle 15 Konkurrenzmetallierungen Naphthalin/Phenanthren in siedendem Äther. Die geringfügige Metallierung von Phenanthren in 4-Stellung wurde bei der IR-Analyse hier vernachlässigt

Naphth. : Phenan. mMol	n-Butyllithium mMol	n-Butyllithium Anfangs-konz.	Phenan.-ester mMol	Phenan.-ester 1 : 2 : 3 : 9	Methyl-naphthoate mMol	Methyl-naphthoate $\alpha : \beta$	Gesamt-ausbeute an Ester g	K (Phenan. : Naph-thalin)
200 : 60	115	0.80	14.6	18 : 37 : 14 : 31	26.5	53 : 47	8.20	2.0
120 : 60	80	0.80	18.0	17 : 41 : 17 : 25	18.6	48 : 52	7.71	2.1

Die Berechnung der Konkurrenzkonstanten K (I/II) erfolgte nach

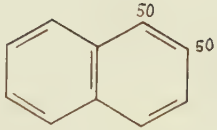
$$K\left(\frac{I}{II}\right) = \frac{\log KW\ I/(KW\ I - EST\ I)}{\log KW\ II/(KW\ II - EST\ II)} \qquad \text{(Lit. 29).}$$

Hierin bedeuten KW I bzw. KW II die eingesetzten mMol an Kohlenwasserstoff I bzw. II, EST I bzw. EST II die aus den entsprechenden Kohlenwasserstoffen erhaltenen Esterausbeuten in mMol.

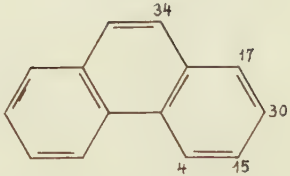
Die Kenntnis der Brutto-Konkurrenzkonstanten und der Orientierungen bei der Metallierung polycyclischer Aromaten mit n-Butyllithium erlaubt die Berechnung partieller Metallierungskonstanten. Bezugssubstanz ist wieder das Benzol, in welchem die Metallierungsgeschwindigkeit einer CH-Bindung mit 1.0 gleichgesetzt wird.

Orientierung und Brutto-Konkurrenz-Konstanten der Metallierung

≡ 1



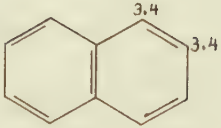
4.5

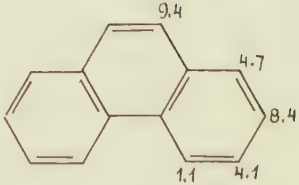


9.2

Partielle RG-Konstanten der Metallierung

≡ 1





3. Diskussion

Ein grosses Beweismaterial spricht für die o-Metallierung der Halogenaromaten als einleitendem, RG-bestimmendem Schritt der Arinfreisetzung. Ein Vergleich der partiellen RG-Konstanten der Metallierung der Kohlenwasserstoffe mit denen der Arinfreisetzung aus ihren Bromderivaten zeigt zwar qualitativ eine Parallelität. Die polycyclischen Aromaten sind sauer als Benzol, wie die Metallierungskonstanten >1 zeigen. Die geringe Acidität der 4-Stellung des Phenanthrens geht wohl auf die sterische Hinderung durch das 5ständige H-Atom zurück. Nach der quantitativen Seite hin vermag die Beziehung jedoch durchaus nicht zu befriedigen. Die partiellen RG-Konstanten der Arinbildung weisen beachtlich grössere Unterschiede auf als die der Metallierung. Allgemein energetische Erwägungen lassen sogar voraussehen, dass die Spannweite der RG-Konstanten der Arinfreisetzung viel kleiner sein sollte, wenn wirklich die unterschiedliche Acidität der Kohlenwasserstoffe massgeblich ist. Die geringeren Aktivierungsenergien der viel rascheren Arinfreisetzung sollten zur Verminderung der RG-Unterschiede führen. Man kann dieses Phänomen auch anders ausdrücken: Eine konstante zusätzliche Acidifizierung durch benachbartes Brom sollte die Unterschiede der CH-Aciditäten der Kohlenwasserstoffe dämpfen.

Eine Prämisse muss also unrichtig sein, und zwar diejenige der Konstanz des acidifizierenden Einflusses des Broms. Neben den unterschiedlichen Aciditäten der Kohlenwasserstoffe erscheint der S. 34 definierte Effekt einer unterschiedlichen Fortleitung der induktiven Acidifizierung seitens der CBr-Bindung als dominierend.

Besonders überzeugend ist die Arinfreisetzung aus 2-Bromnaphthalin, die mit Lithiumpiperidid praktisch ausschliesslich über eine 1-Metallierung abläuft. Die 1,2-Bindung des Naphthalins leitet den acidifizierenden Einfluss des Broms viel besser als die 2,3-Bindung, deren "bond order" unter der des Benzols liegt.

Die partiellen RG-Konstanten der 1,2-Naphthinfreisetzung aus 2- und 1-Bromnaphthalin unterscheiden sich um etwa den Faktor 2, während die Metallierungskonstanten in beiden Stellungen gleich sind. Jedoch ist, wie oben gezeigt wurde, die Orientierung bei der Metallierung des Naphthalins sehr abhängig von den experimentellen Bedingungen. Vielleicht wirkt sich im Übergangszustand der Metallierung mit Lithiumpiperidid bei der Arinbildung der induktive Effekt des annellierten Benzolkerns auf die α-Stellung stärker aus als im Übergangszustand der Metallierung mit n-Butyllithium. Die Ursache ist allerdings unbekannt.

E. Zum Mechanismus der Bromwasserstoff-Abspaltung aus Bromolefinen durch lithiumorganische Verbindungen und Lithiumdialkylamide

1. Einleitung und Problem

Bromolefine spalten unter der Einwirkung starker Basen (Alkoholat- oder Hydroxyl-Ion) Bromwasserstoff ab und gehen in Acetylene über. CRISTOL und NORRIS (Lit. 25) verfolgten die Reaktion von cis- und trans-β-Bromstyrol mit Natriumhydroxyd in Isopropanol bei 43° kinetisch und fanden für das RG-Verhältnis, in dem cis- und trans-Isomeres Bromwasserstoff eliminieren, einen Wert von $2.1 \cdot 10^5$ (k_{cis}/k_{trans}). Die trans-Eliminierung ist vor der cis-Eliminierung (die Autoren schlagen für diese einen Carbanionmechanismus vor, bei dem die Abspaltung eines zum Brom β-ständigen Wasserstoffs die RG-bestimmende Stufe ist) also enorm bevorzugt. Das ist typisch für E_2-Reaktionen, bei denen man die synchrone Ablösung von H^+ und Br^- (trans-ständig zueinander) unter Bildung der C≡C-Bindung im RG-bestimmenden Schritt annimmt.

In letzter Zeit wurden einige Eliminierungsreaktionen substituierter Halogenäthylene, die ohne wesentliche Abhängigkeit der RG von der Stereoisomerie des Olefins verlaufen, beschrieben. So fand VIEHE (Lit. 26), dass cis- und trans-1.2-Dichloräthylen mit Methyllithium etwa gleich schnell reagieren; PARHAM, MOTTER und MAYO (Lit. 27) beobachteten ähnliches bei der Reaktion von 1.2-mercapto-substituierten Äthylenen mit n-Butyllithium zu Mercapto-acetylenäthern. CRISTOL und HELMREICH (Lit. 28) verfolgten die Reaktion von β-Bromstyrolen mit Phenyllithium im Konkurrenzversuch an den cis/trans-Isomeren kinetisch und schlugen für beide Isomere einen gemeinsamen Mechanismus vor, da sie sich in ihrer RG nur um den Faktor 2 bzw. 5.5 (je nach den Reaktionsbedingungen) unterscheiden. Diesen gemeinsamen Mechanismus sehen die Autoren in einer α-Metallierung mit anschliessender α-Eliminierung nach folgendem Schema:

$$C_6H_5CH{=}CHBr \longrightarrow C_6H_5CH{=}CLiBr \longrightarrow C_6H_5CH{=}CI \longrightarrow C_6H_5C{\equiv}CH$$

In unserem Arbeitskreis stiess W. MACK (Lit. 7) bei der Untersuchung der Reaktion der stereoisomeren α-Bromstilbene mit Lithiumpiperidid auf das entsprechende Phänomen: Beide Isomere bildeten etwa gleich schnell Tolan. Da hier keine α-Eliminierung nach CRISTOL möglich ist, diskutierte W. Mack als RG-bestimmenden Schritt die Metallierung am zum Brom β-ständigen C-Atom mit nachfolgender schneller Lithiumhalogenidabspaltung, die auch bei den Bromstyrolen möglich wäre.

Das vorhandene Material sollte experimentell erweitert werden, um die primäre β-Metallierung bei der Reaktion der Bromolefine mit Lithiumpiperidid - in Analogie zur Arinbildung - zu beweisen. Als Bromolefine wurden α-Bromstilben und β-Bromstyrol gewählt.

2. Konkurrenzversuche

Aufschluss über das Geschwindigkeitsverhältnis der Reaktion der isomeren Bromolefine mit Lithiumpiperidid gaben Konkurrenzversuche. Ein Gemisch aus cis- und trans-Bromverbindung wird in Äther (u.U. in Gegenwart freien Piperidins) mit einem Unterschuss ätherischer, LiBr-haltiger Lithiumpiperididlösung versetzt, nach kurzem Stehen hydrolysiert, der isolierte Neutralteil destilliert und durch IR-Analyse die Menge nicht umgesetzter Bromverbindung bestimmt. Umsetzung jedes Isomeren für sich mit unterschüssigem Lithiumpiperidid/Piperidin und gleicher Aufarbeitung wie bei den Konkurrenzen lehrt, dass unter den Bedingungen der Reaktion und der Aufarbeitung keine Isomerisierung erfolgt.

Die Errechnung der Geschwindigkeitsverhältnisse erfolgt nach

$$k_{tr}/k_c = \frac{\lg tr_o/tr}{\lg c_o/c} \qquad \text{(Lit. 29)}$$

tr_o und c_o = eingesetzte mMol cis- und trans-Verbindung
tr und c = zurückerhaltene " " " "

Es ist zu berücksichtigen, dass zur quantitativen Überführung von β-Bromstyrol in Lithium-phenylacetylid 2 Äquiv. Lithiumpiperidid benötigt werden.

Die gefundenen Werte für k_{tr}/k_c bzw. k_c/k_{tr} zeigen (Tab. 16 und 17), dass unabhängig von der Anwesenheit freien Piperidins cis- und trans-β-Bromstyrol bzw. -α-Bromstilben jeweils etwa gleich schnell mit Lithiumpiperidid reagieren, wobei in beiden Fällen die cis-Eliminierung etwas vor der trans-Eliminierung bevorzugt ist. Dass trans-β-Bromstyrol und cis-α-Bromstilben jeweils einer cis-Eliminierung unterliegen, hängt mit den unterschiedlichen Nomenklaturprinzipien zusammen. Bei den ersten beiden Versuchen der Tabelle 16 (Reaktionsvolumen 45 ccm Äther) war die Lösung während der Reaktion nicht homogen, wegen hoher Piperidinkonzentration fiel der Piperidin/Lithiumbromid-Komplex aus. Alle anderen Reaktionen wurden in homogener Phase durchgeführt.

Da die Reaktion von α-Bromstilben mit Phenyllithium nicht zum Tolan, sondern zum α-Stilbenyllithium führt, konnte hier das RG-Verhältnis der Eliminierung nicht bestimmt werden.

Tabelle 16 Die Reaktion von cis- und trans-β-Bromstyrol mit Lithiumpiperidid in 75 ccm Äther bei 25°

Bromstyrol mMol cis	Bromstyrol mMol trans	Piperidin mMol	Lithium-piperidid mMol	Überschuss Bromstyrol mMol cis	Überschuss Bromstyrol mMol trans	k_{tr}/k_c
10.00	10.07	20	20.2	5.10	4.20	1.30
8.00	11.99	20	20.2	4.50	5.40	1.37
10.00	10.00	20	19.9	5.90	4.32	1.59
10.05	9.99	0	19.9	5.60	4.93	1.21
8.40	8.37	0	16.5	5.05	4.37	1.28
8.06	8.33	0	16.5	4.65	4.21	1.24

Tabelle 17 Die Reaktion von cis- und trans-α-Bromstilben mit Lithiumpiperidid in 65 ccm Äther bei 25°

α-Bromstilben mMol cis	α-Bromstilben mMol trans	Piperidin mMol	Lithium-piperidid mMol	Überschuss α-Bromstilben mMol cis	Überschuss α-Bromstilben mMol trans	k_c/k_{tr}
8.33	8.35	16	8.26	4,46	5.80	1.72
8.28	8.30	16	8.35	4,55	5.67	1.60
8.40	8.40	0	8.25	4,46	5.90	1.79
8.22	8.44	0	8.25	4,38	5.86	1.73

3. Kinetik der Reaktion der stereoisomeren α-Bromstilbene und β-Bromstyrole mit Lithiumpiperidid

Die direkte kinetische Messung der RG gelang nur im Fall der α-Bromstilbene unter Verwendung bromidfreien Lithiumpiperidids bei 0°. Die Messmethode entspricht derjenigen bei der Reaktion der Arylhalogenide mit Lithiumpiperidid. Interessanterweise zeigt die RG der α-Bromstilbene im Gegensatz zu den "schnellen" Arylhalogeniden (s. S. 32) positive Aminabhängigkeit. -

Der aus den kinetischen Daten errechnete Wert k_c/k_{tr} = 2.1 stimmt unter Berücksichtigung der verschiedenen Messmethoden leidlich gut mit dem des Konkurrenzversuchs (k_c/k_{tr} = 1.7) überein.

Tabelle 18 k_2-Werte der Reaktion der α-Bromstilbene mit bromidfreiem Lithiumpiperidid bei 0°. Abhängigkeit der RG von freiem sekundärem Amin

Halogen-verbindung	Molverhältnis Bromverbindung : Li-piperidid : Piperidin	Hal.vbdg. mMol/l	$10^5 \cdot k_2$ (l/Mol · sek)
cis-α-Brom-stilben	1:2:2	11.7	155 000
	1:2:0	12.0	110 000
trans-α-Brom-stilben	1:2:2	11.6	74 000
	1:2:0	11.9	47 000

Die Reaktion der β-Bromstyrole mit Lithiumpiperidid war selbst bei sehr niedriger Konzentration (3.60 mMol/l Halogenverbindung) und Verwendung bromidfreien Lithiumpiperidids nicht mehr kinetisch zu erfassen. Sie ist mindestens 10mal, wahrscheinlich aber noch viel rascher als die der α-Bromstilbene.

Wenn man die RG der α-Bromstilbene mit der der o-Metallierung des Brombenzols vergleicht, ergeben sich für cis- und trans-Form partielle RG-Konstanten von 3100 und 1500.

4. Versuche zum Abfangen der Zwischenstufe

Es galt zu prüfen, ob das als Zwischenstufe vermutete β-Lithium-bromolefin unter extremen Reaktionsbedingungen abgefangen werden kann. Der Versuch bot von Anfang an nur geringe Aussicht auf Erfolg. Nach GILMAN und GORSICH (Lit. 8) ist nämlich o-Lithium-brombenzol, das bei der Lithiumbromid-Abspaltung in das sehr energiereiche Benz-in übergeht, bei -100° nur noch kurzzeitig stabil; die entsprechende Abspaltung aus einem β-Lithium-bromolefin zur stabilen CC-Dreifachbindung sollte schneller verlaufen. In der Tat konnte durch Umsetzung von α,α'-Dibromstilben (Schmp. 211°) mit n-Butyllithium bei -95° in Tetrahydrofuran und Carboxylieren nach 8 Min. durch Einwerfen von Trockeneis bei der Aufarbeitung ausser Valeriansäure keine Säure, sondern nur Tolan und Ausgangsmaterial erhalten werden. Wenn die Bildung des Tolans aus Dibromstilben über die Lithiumverbindung führt, ist diese also so unbeständig, dass sie nicht gefasst werden kann. Hiermit schied auch der Versuch einer direkten Metallierung des α-Bromstilbens zur Lithiumverbindung aus.

Als Modellsubstanz wurde nun α-Äthoxy-stilben gewählt. Die Äthoxylgruppe ist ebenfalls ein induktiv elektronenanziehender Substituent; eine eventuelle

Lithiumalkoholat-Abspaltung aus dem α-Äthoxy-β-lithium-stilben sollte langsamer verlaufen als die Lithiumbromid-Abspaltung aus der entsprechenden Bromverbindung.

Das noch nicht beschriebene α-Äthoxy-stilben konnte in cis- und trans-Form erhalten werden, daraus war α-Brom-β-äthoxystilben zugänglich (über Synthese und Struktur dieser Verbindungen s.u.). Umsetzung des Bromenoläthers mit n-Butyllithium in Äther bei -74° mit anschliessender Carboxylierung ergab zu 66% die erwartete Carbonsäure α-Äthoxy-β-carboxy-stilben. Führt man die Umsetzung mit n-Butyllithium statt bei -74° bei 20° durch, so spaltet die primär gebildete Lithiumverbindung Lithiumalkoholat ab und geht in Tolan über.

Nachdem auf diese Weise sichergestellt war, dass α-Lithium-β-äthoxystilben bei tiefen Temperaturen durchaus beständig und fassbar ist, blieb noch die direkte Metallierung von α-Äthoxystilben zur Lithiumverbindung zu prüfen. Jedoch ergaben die Umsetzung von cis-Äthoxystilben mit Lithiumpiperidid bei -40° und die von cis- und trans-Äthoxystilben bei -75° mit tert.-Butyllithium nach Carboxylierung nie die erwartete Säure. Einen Anhaltspunkt für die geforderte β-Metallierung lieferte lediglich die Reaktion von "trans-Äthoxystilben mit überschüssigem Butyllithium in siedendem Äther. Als Produkt konnte ein flüssiger Kohlenwasserstoff isoliert werden, der nach IR- und UV-Spektrum identisch ist mit der aus Tolan und n-Butyllithium unter den gleichen Reaktionsbedingungen erhaltenen Verbindung. Es liegt nahe anzunehmen, dass Äthoxystilben in β-Stellung metalliert wird, unter Lithiumalkoholat-Abspaltung in Tolan übergeht und dieses mit dem überschüssigen Butyl-lithium zum α-n-Butyl-stilben weiterreagiert.

Synthese und Konfiguration der Stilben-Derivate:

Die Thermolyse von Desoxybenzoin-diäthylketal lieferte ein festes und ein flüssiges α-Äthoxystilben, die beide nach Brom-Addition und Bromwasserstoffabspaltung mittels N-Äthyl-dicyclohexylamin das gleiche und offenbar auch sterisch einheitliche, flüssige α-Brom-α'-äthoxystilben ergaben. Die daraus wie oben hergestellte Säure lässt sich thermisch zum α-Äthoxy-cis-stilben decarboxylieren.

Entscheidend für die Konfigurationszuordnungen war der Vergleich der UV-Spektren mit denen von cis- und trans-Stilben (Lit. 30). Demnach hat das flüssige α-Äthoxystilben trans- und das feste Isomere cis-Konfiguration. Auch die erwähnte Carbonsäure gehört recht eindeutig der cis-Stilben-Reihe an. Mit geringerer Sicherheit erfolgt die Zuweisung des Brom-äthoxy-stilbens zur cis-Reihe. Mitbestimmend für die Zuordnung der cis-Konfigutation für die Säure war deren schonende, unvollständige Decarboxylierung in siedendem Xylol, die 40% cis- neben 60% trans-Äthoxystilben ergibt. Unabhängig davon wurde gezeigt dass sich das cis-Äthoxy-stilben unter Carbonsäure-Katalyse in siedendem Xylol

nach gleicher Reaktionszeit zu ca. 40% in die stabilere trans-Form umgelagert hatte.

Weniger überzeugend war auf Grund der Lage des Maximums im UV-Spektrum die Konfiguration des Bromenoläthers. Die daraus synthetisierte Carbonsäure besitzt sicher cis-Struktur. Da α-Stilbenyllithium unter den Bedingungen der Umsetzung des Bromenoläthers mit n-Butyllithium konfigurationsstabil ist (Lit. 31), darf man wohl auch für den Bromenoläther cis-Konfiguration annehmen.

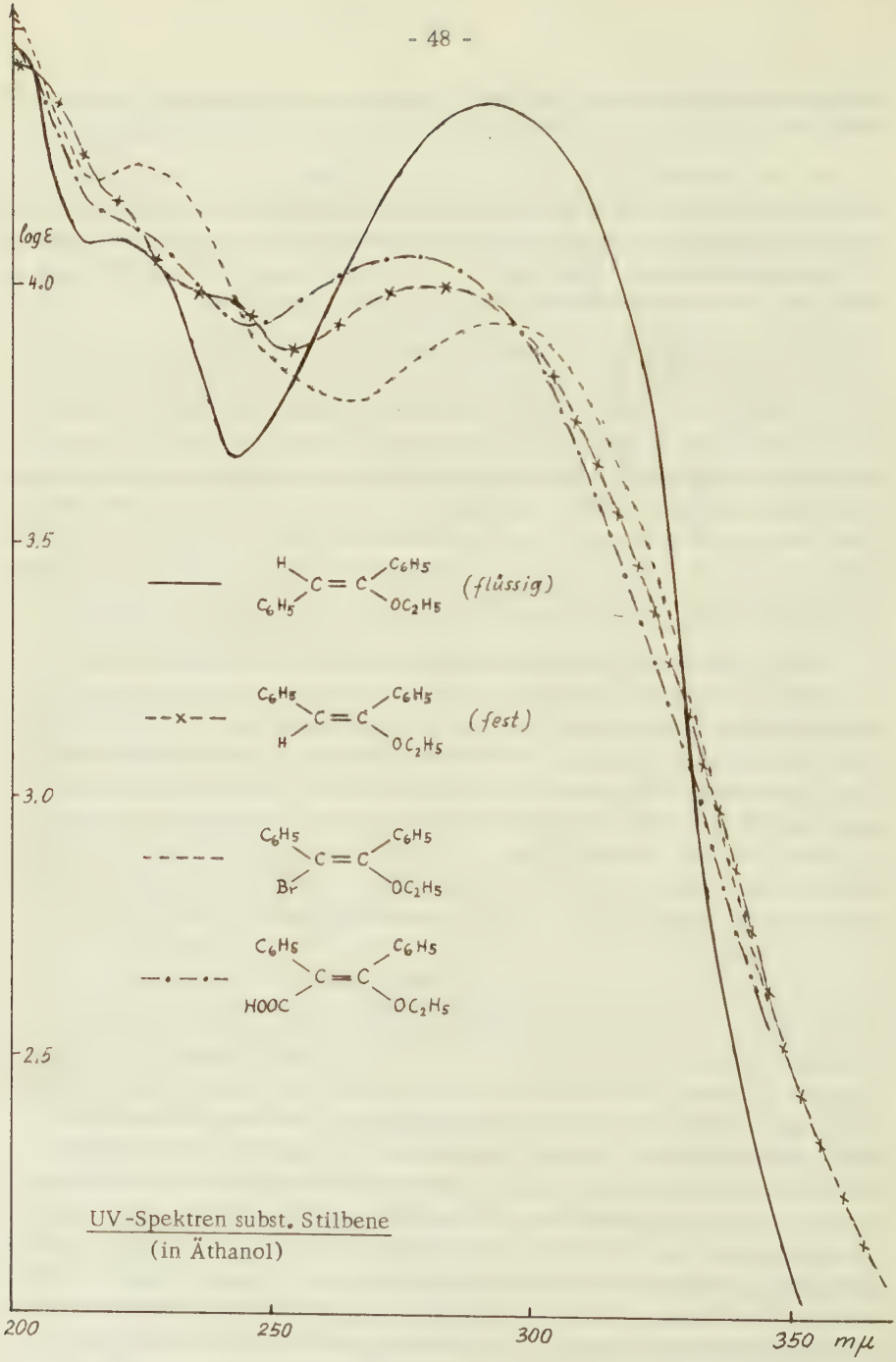
α-n-Butylstilben hat nach dem UV-Spektrum (S. 49) wohl trans-Konfiguration, wofür die für trans-Stilben charakteristische hohe Extinktion spricht. Nach Lit. 31 geht cis-α-Stilbenyllithium oberhalb 0° rasch in die trans-Verbindung über. Substitution des Stilbenyl-Anions durch einen n-Butylrest sollte die bevorzugte Ausbildung des trans-Stilben-Systems nicht beeinflussen, so dass also auch die Darstellung des α-n-Butylstilbens aus n-Butyllithium und Tolan bei 35° in Äther die trans-Konfiguration des Produktes nahelegt.

Die Addition von n-Butyllithium an Tolan ist meines Wissens die erste Addition einer lithiumorganischen Verbindung an die Acetylen-Bindung.

Nach Lit. 32 wurden die Dipolmomente der α-Äthoxystilbene und des α-Brom-α-äthoxystilbens durch Messung der Dielektrizitätskonstanten ihrer benzolischen Lösungen bei 20° bestimmt. Sie betragen für cis-α-Äthoxystilben 1.06 D, für das trans-Isomere 1.73 D und für α-Brom-α-äthoxystilben 2.67 D. Die Dipolmomente der α-Bromstilbene fanden sich in Lit. 64 zu 1.66 D für die cis- und 1.29 D für die trans-Verbindung beschrieben. Es war nicht möglich, aus diesen Werten und den eigenen Daten für die α-Äthoxystilbene die Grösse der Momente von cis- und trans-α-Brom-α-äthoxystilben vorauszusagen. Die Dipolmomente trugen daher zur Konfigurationsermittlung nichts bei.

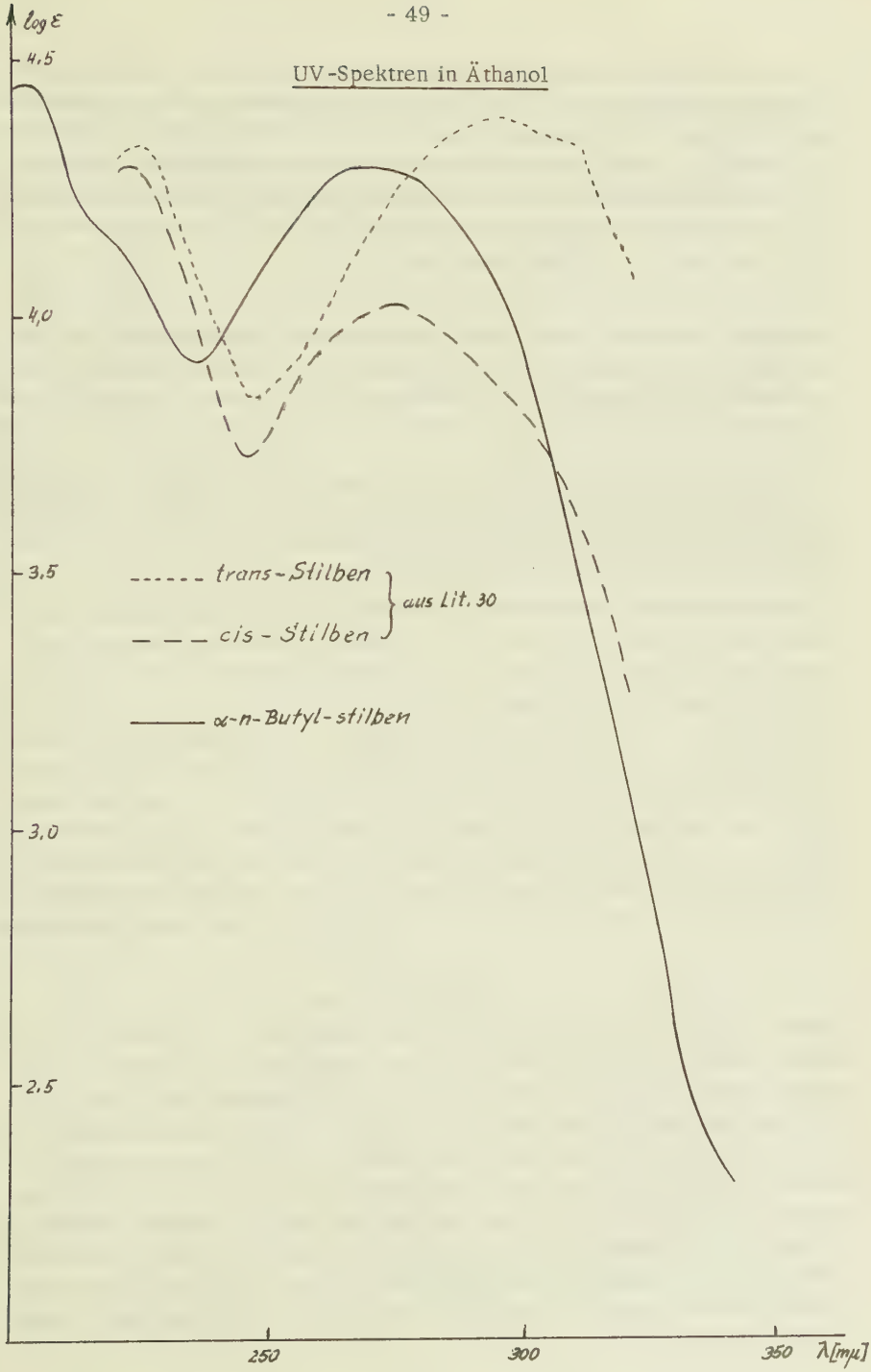
5. Diskussion

Den Eliminierungsreaktionen der Bromolefine mit Alkoholat oder Alkalihydroxyd, die starke Abhängigkeit der RG von der Stereochemie der Halogenverbindung zeigen, stehen nunmehr die Reaktionen mit lithiumorganischen Verbindungen und Lithium-dialkylamiden gegenüber, bei denen cis- und trans-Halogenolefin fast gleich schnell reagieren. Die "klassische" E_2-Reaktion mit ihrer starken Bevorzugung des trans-Ablaufs wird mechanistisch als Synchronprozess gedeutet: Die Abspaltung trans-ständigen Broms und Wasserstoffs erfolgt gleichzeitig mit der Bildung der neuen Bindung. Diese Gleichzeitigkeit kann man aber nur dann annehmen, wenn die Halogenwasserstoff-Eliminierung viel rascher ist als der H/D-Austausch am zum Halogen β-ständigen C-Atom. Bei Nachweis eines schnelleren H/D-Austauschs ist der Eliminierung eine reversible Carbanionbildung vorgelagert, womit die Halogen-anion-Abgabe als langsame



UV-Spektren subst. Stilbene
(in Äthanol)

UV-Spektren in Äthanol



Folgereaktion RG-bestimmend ist. Stereoisomerisierungen, die nicht immer gefunden werden (Lit. 33), sind kein notwendiges Kriterium der Carbanionbildung; sie pflegen viel langsamer zu verlaufen als die Rückreaktion der Carbanionen mit den Solvensprotonen. Es fehlt bisher jedoch der Beweis, dass der H/D-Austausch und die Halogenwasserstoff-Eliminierung über die gemeinsame Zwischenstufe des Vinylanions gehen (Lit. 33); beide Reaktionen konnten schon im Primärschritt Simultanreaktionen sein.

Im Fall einer primären Carbanionbildung könnte man zur Deutung der unterschiedlichen RG der cis- und trans-Verbindungen das "Orbital-bending-Prinzip" von STEWART und EYRING (Lit. 34) anführen, nach dem die Eliminierung des zum freien Elektronenpaar des Vinylcarbanions trans-ständigen Halogens wesentlich bevorzugt ist.

Es muss dahingestellt bleiben, inwieweit dem Orbital-bending-Prinzip Allgemeingültigkeit zuzusprechen ist. Das naheliegende Gegenbeispiel bietet die Reaktion der Halogenaromaten mit Lithiumphenyl oder Lithiumpiperidid zu den Benz-inen. Hier ist zwangsläufig nur cis-Eliminierung möglich.

Für die Reaktion der Bromolefine mit lithiumorganischen Verbindungen und Lithium-dialkylamiden legt die für cis- und trans-Isomeres gleiche RG einen beiden gemeinsamen Mechanismus nahe. CRISTOL sieht diesen bei den β-Bromstyrolen in einer α-Metallierung und -Eliminierung. Abgesehen davon, dass verschiedene Acidität für den α- und β-Wasserstoff im β-Bromstyrol nicht bewiesen ist, lässt sich das Schema der α-Eliminierung mangels α-Wasserstoff nicht auf die Bromstilbene übertragen. Nimmt man für Bromstyrole und -stilbene den gemeinsamen Mechanismus der primären, RG-bestimmenden β-Metallierung an, so erklärt sich die schnellere Reaktion der Bromstyrole mit Lithiumpiperidid zwanglos mit dem höheren Doppelbindungscharakter der Styrol-Doppelbindung, der eine bessere Fortleitung des acidifizierenden Effekts des Broms gewährleistet (s. Tab. 11).

Die primäre β-Metallierung, die die Ergebnisse von CRISTOL, VIEHE, PARHAM, MACK und die eigenen Versuche deuten kann, war bisher allerdings nicht schlüssig zu beweisen. Die metallierte Zwischenstufe konnte nicht abgefangen werden und die glatte Tolanbildung aus Dibromstilben und n-Butyllithium muss nicht über die Stufe der Stilbenlithiumverbindung gehen, sondern kann auch eine normale E_2-Reaktion mit Butyllithium als Elektronendonator sein. Auch die trans-Eliminierung bei Bromstyrolen und -stilbenen mit Lithiumbasen könnte eine klassische E_2-Reaktion sein; es wäre dann aber schwer verständlich, warum die cis-Eliminierung, einem anderen Mechanismus folgend, immer zufällig gleich schnell sein soll wie die trans-Eliminierung. Ist stets die β-Metallierung RG-bestimmend, so könnte sich die Stereoisomerisierung zur cis- oder

trans-Lithiumverbindung als rasche Folgereaktion anschliessen, wenn nur stereoselektive cis- oder trans-Eliminierung von Lithiumhalogenid möglich sein sollte. Nach NESMEJANOW, BORISOV und VOLKENAU (Lit. 31) geht oberhalb -40° cis-Stilbenyl-lithium rasch in das trans-Isomere über. Keinesfalls ist im System Bromolefin/Lithiumpiperidid/Piperidin die Stereoisomerisierung über die Lithiumverbindung rascher als die Lithiumbromid-Abspaltung, da bei unvollständigem Umsatz keine cis/trans-Isomerisierung beobachtet wurde.

Eliminierungen mit lithiumorganischen Verbindungen oder Lithium-dialkylamiden in Äther verlaufen sehr viel rascher als solche mit Alkoholat in Alkohol. Es deutet alles darauf hin, dass die RG-bestimmenden Schritte in beiden Systemen verschieden sind: In Äther die Metallierung, in Alkohol die Halogenanion-Abgabe nach der raschen Protonen-Abspaltung (MILLER, Lit. 33). In Äther entstehen die energiereichen Lithiumverbindungen, in Alkohol solvatisierte Ionen beim Protonenübergang. Die Abspaltung von Lithiumhalogenid aus der Zwischenstufe in Äther besitzt offensichtlich viel grössere Triebkraft als die Halogenanion-Abgabe aus dem in Alkohol solvatisierten Ion. Die schnellere Metallierung in Äther verglichen mit dem H/D-Austausch in Alkohol geht auf die unterschiedliche Basizität der Agenzien Lithiumpiperidid und Natriumalkoholat zurück.

F. Zusammenfassung

1. Die Reaktion von substituierten Brombenzolen mit Lithiumpiperidid in Gegenwart freien Piperidins ergibt nach dem Eliminierungs-Additions-Mechanismus der nucleophilen aromatischen Substitution hohe Ausbeuten an N-Arylpiperidinen. Die Reaktion wurde zunächst so geführt, dass nur freies Piperidin an das Arin addiert wird. Es resultieren Isomerengemische, die der quantitativen IR-Analyse unterworfen wurden, um den Einfluss des Substituenten auf die Addition des Piperidins in den beiden möglichen Positionen zu studieren. Die nur kleinen dirigierenden Effekte bei 4-substituierten Benz-inen werden durch das Auftreten geringer Partialladungen im Übergangszustand der Addition des Piperidins gedeutet. Bei 3-substituierten Benz-inen sind neben dem induktiven Effekt sterische Momente wichtig, die Addition in 2-Stellung ist erschwert. Es wird ein Übergangszustand für die Piperidin-Addition an Benz-ine vorgeschlagen, der auf der Reaktionskoordinaten offenbar schon früh erreicht wird, dem Arin also noch nahesteht. Trotz der geringen Grössenordnung der dirigierenden Kräfte sind die Ergebnisse innerhalb der Fehlergrenze der IR-Bestimmung reproduzierbar.

Die in einigen Fällen untersuchte Addition von Lithiumpiperidid an substituierte Benz-ine folgt den gleichen Gesetzmässigkeiten wie die von Piperidin.

2. Die Reaktionsgeschwindigkeiten der Arinfreisetzung aus substituierten Brombenzolen mit Lithiumpiperidid in Äther wurden gemessen und so früher in unserem Arbeitskreis erhaltene Ergebnisse erweitert. Die Anwendung salzfreien Lithiumpiperidids und extremer Verdünnungen machte auch die kinetische Messung bei sehr schnellen Reaktionen möglich. Die Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit von der Konzentration an freiem sekundärem Amin wurde untersucht; die sehr schnell reagierenden Bromverbindungen zeigen negative Amin-abhängigkeiten, während Bromverbindungen mit kleinerer Reaktionsgeschwindigkeit positive Amin-abhängigkeiten aufweisen. Die negative Amin-abhängigkeit beruht auf der Entmetallierung der als Zwischenstufe der Arinbildung gefordeten o-Lithium-halogenbenzole.

3. Die Reaktion von 3-substituierten Brombenzolen mit Lithiumpiperidid kann das 3- und das 4-substituierte Benz-in ergeben. Die Isomerenverteilung bei der Piperidin-Addition an 3- und 4-substituierte Benz-ine wurde gesondert bestimmt. Nach Ermittlung der Isomerenverteilung bei der Reaktion der 3-substituierten Brombenzole mit Lithiumpiperidid und Piperidin durch quantitative IR-Analyse wurde errechnet, in welchem Verhältnis das 3-substituierte Brombenzol über das 3- und das 4-substituierte Benz-in reagiert. Die Kenntnis der Brutto-RG-Konstanten und der Reaktionsverzweigung bei den 3-substituierten Brombenzolen erlaubte die Ermittlung partieller RG-Konstanten der Arinfrei-

setzung. In der Bezugssubstanz Brombenzol wird die Reaktionsgeschwindigkeit einer o-Stellung mit 1.0 gleich gesetzt. Die partiellen RG-Konstanten der Arinfreisetzung bilden eine starke Stütze für die geschwindigkeitsbestimmende o-Metallierung im Zuge der Arinbildung; ein Vergleich mit den p_{Ka}-Werten substituierter Pyridinium-Ionen zeigt, dass die CH-Acidität der reagierenden Bindung die Reaktionsgeschwindigkeit bestimmt.

Für die auffallend hohen partiellen RG-Konstanten des m-Bromanisols und -dimethylanilins wird ein Koordinationseffekt der Lithiumbase am Heteroatom des Substituenten diskutiert.

4. Zur Deutung der partiellen RG-Konstanten der Arinfreisetzung polycyclischer Bromaromaten wurde die CH-Acidität des Naphthalins und Phenanthrens mit der des Benzols durch Metallierung mit n-Butyllithium im Konkurrenzversuch verglichen. Aus der Orientierung bei der Metallierung von Naphthalin und Phenanthren mit n-Butyllithium liessen sich die partiellen RG-Konstanten der Metallierung errechnen. Ein Vergleich zeigt, dass die hohen partiellen RG-Konstanten der Arinfreisetzung nicht durch die Acidität der Kohlenwasserstoffe bestimmt werden. Das Bromatom entfaltet seine induktiv acidifizierende Wirkung nicht gleichmässig auf die benachbarten CH-Bindungen, sondern beeinflusst die CH-Bindung mehr, mit der es durch eine CC-Bindung höherer Bindungsordnung verbunden ist. CC-Bindungen hoher Bindungsordnung leiten induktive Effekte besser fort als solche kleiner Bindungsordnung.

5. Halogenolefine reagieren mit Lithium-dialkylamiden und lithiumorganischen Verbindungen unter Halogenwasserstoffabspaltung zu Acetylenen. Bei der Reaktion von Lithiumpiperidid mit den cis/trans-isomeren β-Bromstyrolen und α-Bromstilbenen ist die cis-Eliminierung von Bromwasserstoff vor der trans-Eliminierung geringfügig bevorzugt. Die β-Bromstyrole reagieren bedeutend schneller als die α-Bromstilbene, lediglich letztere waren einer kinetischen Messung noch zugänglich. Als Eliminierungsmechanismus wurde eine primäre, geschwindigkeitsbestimmende Metallierung der β-CH-Bindung mit anschliessender schneller Lithiumhalogenidabspaltung angenommen. Die hypothetische Zwischenstufe α-Brom-α-lithium-stilben liess sich auch bei -90° nicht durch Carboxylieren abfangen. α-Äthoxy-α-lithium-stilben (dargestellt durch Halogen-Metall-Austausch zwischen n-Butyllithium und α-Äthoxy-α-bromstilben) kann dagegen bei -60° durch Carboxylierung abgefangen werden und geht erst bei 0° unter Lithiumalkoholat-Abspaltung in Tolan über. Die Metallierung von α-Äthoxy-stilben mit n-Butyllithium erfolgt erst unter Bedingungen, bei denen weder α-Äthoxy-α-lithium-stilben noch das aus diesem gebildete Tolan beständig ist, sondern unter Addition von n-Butyllithium an die Dreifachbindung reagiert.

Die Konfigurationen der neuen Stilbenderivate wurden bestimmt und die möglichen Eliminierungsmechanismen von Halogenolefinen zu Acetylenen diskutiert.

G. Experimenteller Teil

1. Darstellung und Eigenschaften der N-Arylpiperidine

Die subst. Phenylpiperidine werden nach Lit. 18 durch Reaktion stöchiometrischer Mengen subst. Aniline, 1,5-Dibrompentan und wasserfreiem Natriumcarbonat in siedendem absol. Toluol (45 ccm/150 mMol prim. Amin) erhalten. Die Temperatur des Heizbades war ca. 140°, die Reaktionszeit 25-50 Stunden. Überschüssiges primäres und als Nebenprodukt gebildetes sekundäres Amin werden durch Behandeln mit p-Toluolsulfochlorid (ca. 30 mMol/150 mMol eingesetztes primäres Amin) entfernt. Da viele N-Aryl-piperidine flüssig sind, wurde zur Entfernung von Isomeren entweder das Ausgangsmaterial gereinigt (Umkrist., bei Flüssigkeiten über Acetylverbindung) oder ein festes Derivat des Aryl-piperidins kristallisiert.

Die IR-Spektren der Piperidine wurden zur Ermittlung spezifischer Banden in 2-5proz. Cyclohexanlösung aufgenommen (Perkin-Elmer-Spektrophotometer, Modell 21, Plattenabstand der Fixküvetten 0.2 mm, Streulichtabgleich und Lösungsmittelkompensation im Vergleichsstrahl).

a) Piperidino-toluole Lit. 17 und 18

Die spezifischen Banden liegen für 2-Pip.-toluol bei 723 cm^{-1} für 3-Pip.-toluol bei 948 cm^{-1} und für 4-Pip.-toluol bei 800 cm^{-1}.

b) Piperidino-cumole

Darstellung der reinen, isomeren Aminocumole Lit. 35. Tabelle 19 zeigt die Daten für Synthese und Eigenschaften der isomeren Piperidino-cumole. Die rohen tert. Amine wurden durch mehrfaches Umkristallisieren der Pikrate aus 96proz. Äthanol gereinigt.

Tabelle 19 Synthese und Eigenschaften der Piperidino-cumole

	Synthese			Produkte		
Amino-cumol	mMol	Reaktions-Zeit (Stdn.)	Roh-ausbeute (% d. Th.)	Sdp./Torr Amin	Schmp. Pikrat	n_D
2-	72	26	65	123°/10	144-145 +)	n_D^{16} = 1.5269
3-	37	38	86	144°/10	132-133.5°	n_D^{20} = 1.5420
4-	63	40	84	155°/14	156-157° +)	n_D^{18} = 1.5422

+) unter Braunfärbung

2-(N-Piperidino)-cumol
(Herbig X) 3.813 mg Substanz, 0.244 ccm N_2 bei 24° und 715 Torr
$C_{14}H_{21}N$ (203.3) Ber. N 6.89 Gef. N 6.91

3-(N-Piperidino)-cumol
(Herbig XII) 4.041 mg Substanz, 0.262 ccm N_2 bei 22° und 718 Torr
$C_{14}H_{21}N$ (203.3) Ber. N 6.89 Gef. N 7.08

4-(N-Piperidino)-cumol
(Herbig XI) 3.736 mg Substanz, 0.227 ccm N_2 bei 25° und 712 Torr
$C_{14}H_{21}N$ (203.3) Ber. N 6.89 Gef. N 6.52

Die spezifischen Banden liegen für 2-Piperidino-cumol bei 750 cm^{-1}, für das 3-Isomere bei 775 cm^{-1} und für 4-Piperidino-cumol bei 820 cm^{-1}.

c) Piperidino-diphenyle

3-Nitro-diphenyl wurde nach Lit. 36 aus m-Nitranilin bereitet und durch katalytische Reduktion ins Amin überführt.

Das hier durch Alkylierung erhaltene 4-Piperidino-diphenyl erwies sich als identisch mit der von A. HAUSER durch Reaktion von p-Chlordiphenyl mit Piperidin im Bombenrohr isolierten Substanz (Identifizierung durch Mischschmelzpunkt).

Die spezifischen Banden liegen für 2-Piperidino-diphenyl bei 737 cm^{-1}, für 3-Piperidino-diphenyl bei 935 cm^{-1} und für das 4-Isomere bei 825 cm^{-1}.

Tabelle 20 Synthese und Eigenschaften der Piperidino-diphenyle

Synthese				Produkte		
Amino-diphenyl	mMol	Reaktions-zeit (Stdn.)	Roh-ausbeute (% d. Th.)	Sdp./Torr Amin	Derivat-Schmp.	Schmp. Amin
2-	93	50	57	105-108°/0.01	164° +)	--
3-	118	40	80	151°/0.01	228° +)	--
4-	56	44	21	130°/0.003	154° ++) --	123°

+) Schmp. des Hydrochlorids ++) Schmp. des Pikrates.

2-Piperidino-diphenyl
286.7 mg Substanz Verbrauch 10.60 ccm 0.1n $AgNO_3$-Lösung
$C_{17}H_{20}ClN$ (273.8) Ber. Cl 12.95 Gef. Cl 13.10

3-Piperidino-diphenyl

343.2 mg Substanz Verbrauch 12.40 ccm 0.1n $AgNO_3$-Lösung
$C_{17}H_{20}ClN$ (273.8) Ber. Cl 12.95 Gef. Cl 12.85

d) Piperidino-anisole

Tabelle 21 Synthese und Eigenschaften der Piperidino-anisole

Synthese				Produkte	
Anisidin	mMol	Reaktions-zeit (Stdn.)	Rohaus-beute (% d.Th.)	Sdp./Torr	n_D^{20}
o-	150	43	83	135°/11	1.5545
m-	150	26	80	159°/14	1.5629
p-	150	40	80	151°/10	1.5565

2-Piperidino-anisol
(Herbig III) 6.079 mg Substanz, 0.429 ccm N_2 bei 27° und 722 Torr
$C_{12}H_{17}NO$ (191.3) Ber. N 7.34 Gef. N 7.63

3-Piperidino-anisol
(Herbig II) 5.858 mg Substanz, 0.413 ccm N_2 bei 27° und 715 Torr
$C_{12}H_{17}NO$ (191.3) Ber. N 7.34 Gef. N 7.55

4-Piperidino-anisol
(Herbig IV) 4.157 mg Substanz, 0.281 ccm N_2 bei 23° und 718 Torr
$C_{12}H_{17}NO$ (191.3) Ber. N 7.34 Gef. N 7.37

Die spezifischen Banden liegen für 2-Piperidino-anisol bei 925 cm^{-1}, für 3-Piperidino-anisol bei 960 cm^{-1} und für 4-Piperidino-anisol bei 920 cm^{-1}.

e) Piperidino-dimethylaniline

Die Darstellung von o-Nitro-dimethylanilin erfolgte aus o-Nitro-chlorbenzol nach Lit. 37; katalytische Reduktion lieferte o-Amino-dimethylanilin.

m-Nitro-dimethylanilin wurde nach HUENIG (Lit. 38) aus m-Nitro-anilin und Dimethylsulfat bereitet und katalytisch zum Amin reduziert.

Beim Ringschluss mit Pentamethylenbromid wurden im Falle des 3- und 4-Amino-dimethylanilins zusätzlich 10 ccm absol. Pyridin pro 100 mMol Amin zugefügt, um Verharzungen zu vermeiden. Bei allen drei Isomeren wurde die Ringschluss-Reaktion unter Stickstoff durchgeführt.

Tabelle 22 Synthese und Eigenschaften der Piperidino-dimethylaniline

Synthese				Produkte		
Amin	mMol	Reaktions-zeit (Stdn.)	Rohaus-beute (% d.Th.)	Sdp./Torr	Chlor-hydrat Zers.P.	n_D^{20}
2-	96	40	79	138°/10	--	1.5558
3-	107	38	48	174°/11	181-182°	1.5801
4-	100	38	52	172°/11	226-227°	1.5750

2-Piperidino-dimethylanilin
(Herbig VI) 4.118 mg Substanz, 0.528 ccm N_2 bei 23° und 707 Torr
$C_{13}H_{20}N_2$ (204.3) Ber. N 13.75 Gef. N 13.75

4-Piperidino-dimethylanilin
(Herbig V) 6.184 mg Substanz, 0.777 ccm N_2 bei 23° und 722 Torr
$C_{13}H_{20}N_2$ (204.3) Ber. N 13.75 Gef. N 13,76

Analysen der Hydrochloride:

3-Piperidino-dimethylanilin
124.9 mg Substanz, Verbrauch 8.91 ccm 0.1n $AgNO_3$-Lösung
$C_{13}H_{22}Cl_2N_2$ (277.3) Ber. Cl 25.25 Gef. Cl 25.40

4-Piperidino-dimethylanilin
135.3 mg Substanz, Verbrauch 9.64 ccm 0.1n $AgNO_3$-Lösung
$C_{13}H_{22}Cl_2N_2$ (277.3) Ber. Cl 25.25 Gef. Cl 25.40

Die spezifischen Banden liegen für 2-Pip.-dimethylanilin bei 950 cm^{-1}, für 3-Pip.-dimethylanilin bei 990 cm^{-1} und für 4-Pip.-dimethylanilin bei 950 cm^{-1}.

f) Piperidino-brombenzole

Tabelle 23 Synthese und Eigenschaften der Bromphenyl-piperidine

Synthese				Produkte			
Brom-anilin	Einsatz mMol	Reaktions-zeit (Stdn.)	Rohaus-beute (% d.Th.)	Sdp./Torr	Schmp.	Derivat-Schmp.	n_D^{22}
2-	80	43	29	140° /10	--	144° +)	1.5786
3-	80	39	50	162° /11	--	210-211° ++)	1.5965
4-	80	39	52	--	77° +++)	--	--

+) Schmp. Pikrat; ++) Schmp. Hydrochlorid; +++) Schmp. Lit. 39 77°

2-Bromphenylpiperidin
(Herbig VII) 4.710 mg Substanz, 0.245 ccm N_2 bei 25° und 723 Torr
$C_{11}H_{14}NBr$ (240.1) Ber. N 5.83 Gef. N 5.66

3-Bromphenylpiperidin-hydrochlorid
274.4 mg Substanz, Verbrauch 9.88 ccm 0.1n $AgNO_3$-Lösung
$C_{11}H_{15}NBrCl$ (276.6) Ber. Cl 13.25 Gef. Cl 13.33

Die spezifischen Banden liegen für 2-Pip.-brombenzol bei 720 cm^{-1}, für 3-Pip.-Brombenzol bei 985 cm^{-1} zur Trennung des o/m-Gemisches und bei 760 cm^{-1} zur Trennung des m/p-Gemisches; für 4-Pip.-brombenzol bei 815 cm^{-1}

g) Piperidino-fluorbenzole

Die drei Nitro-fluorbenzole wurden aus den Nitranilinen durch Schiemann-Reaktion erhalten (Lit. 40). Reduktion der Nitro-fluorbenzole mit der 4fach molaren Menge Zinn(II)-chlorid in konz. Salzsäure unter Kühlung ergab die entsprechenden Fluoraniline (Lit. 41), die mit Pentamethylenbromid in die Fluorphenylpiperidine übergeführt wurden. Letztere wurden durch Umfällen ihrer Hydrochloride aus Alkohol Äther gereinigt.

Tabelle 24 Synthese der Fluorphenylpiperidine aus den Nitranilinen; physikalische Eigenschaften der Fluorphenylpiperidine

Fluoraniline				Fluorphenylpiperidine			
Nitra-nilin	Diazon.-fluobor. (% d.Th.)	Nitro-fl.-benz. (% d.Th.)	Fluor-anilin (% d.Th.)	Reakt.-zeit (Stdn.)	Rohaus-beute (% d.Th.)	Sdp./Torr	n_D
o-	48	4.5	82	42	63	107-108°/10	n_D^{18} = 1.5411
m-	82	51	71	27	67	124°/12	n_D^{17} = 1.5470
p-	66	58	85	42	86	113°/10	n_D^{22} = 1.5343

2-Fluorphenylpiperidin-hydrochlorid (Schmp. 180°)

220.2 mg Substanz, Verbrauch 9.52 ccm 0.1n $AgNO_3$-Lösung
$C_{11}H_{15}ClFN$ (215.7) Ber. Cl 16.45 Gef. Cl 16.45

3-Fluorphenylpiperidin-hydrochlorid (Schmp. 196-198°)

205.6 mg Substanz, Verbrauch 9.52 ccm 0.1n $AgNO_3$-Lösung
$C_{11}H_{15}ClFN$ (215.7) Ber. Cl 16.45 Gef. Cl 16.45

4-Fluorphenylpiperidin

(B 1) 3.524 mg Substanz, 0.251 ccm N_2 bei 22° und 713 Torr
$C_{11}H_{14}NF$ (179.2) Ber. N 7.85 Gef. N 7.73

Die spezifischen Banden liegen für 2-Fluorphenylpiperidin bei 920 cm^{-1}, für 3-Fluorphenylpiperidin bei 965 cm^{-1} und 830 cm^{-1} zur Trennung des o/m-Gemisches und bei 965 cm^{-1} und 755 cm^{-1} zur Trennung des m/p-Gemisches; für 4-Fluorphenylpiperidin bei 920 cm^{-1}.

h) Piperidino-benztrifluoride

m-Isomeres: 10.0 g (62 mMol) m-Amino-benztrifluorid wurden in den Ringschlu[eingesetzt. Nach 41stündiger Reaktion konnten 9.97 g (61% d.Th.) rohes Amin isoliert werden. Die Reinigung erfolgte durch mehrfaches Umkristallisieren des in 96proz. Alkohol dargestellten Pikrates (Schmp. 164-165°); dieses lieferte nach Zersetzung mit Ammoniak 2.90 g (20% d.Th.) m-Piperidino-benztrifluorid, Sdp. 124-125°/11, n_D^{25} = 1.4998.

Vermutlich beruht die niedrige Ausbeute an m-Piperidino-benztrifluorid auf der zu geringen Basizität des m-Amino-benztrifluorids; vielleicht bestand ein Teil des Rohprodukts aus unverbrauchtem Amino-benztrifluorid.

(B 2) 2.453 mg Substanz, 0.135 ccm N_2 bei 24° und 718 Torr
$C_{12}H_{14}NF_3$ (229.3) Ber. N 6.10 Gef. N 5.97

Versuche zur Darstellung von o-Piperidino-benztrifluorid:

a) Durch Ringschluss von o-Amino-benztrifluorid mit 1,5-Dibrompentan: 20.0 g (105 mMol) o-Nitrobenztrifluorid ergaben nach der Reduktion mit der 4fach stöchiometrischen Menge Zinn(II)-chlorid in konz. Salzsäure 9.90 g (63% d.Th.) o-Amino-benztrifluorid; Sdp. 70°/20, n_D^{18} = 1.4815.

Zwei Parallelversuche zur Alkylierung mit Pentamethylenbromid ergaben kein tertiäres Amin, sondern nach Zusatz von p-Toluolsulfochlorid 76 bzw. 88% des eingesetzten primären Amins zurück. (Identifikation: Sdp., Brechungsindex, Diazotierung und Kupplung mit β-Naphthol.)

b) Durch Umsetzung von o-Chlor-benztrifluorid mit Piperidin im Bombenrohr: Die Reaktion von o-Chlor-benztrifluorid mit 2 Äquiv. Piperidin im Bombenrohr (8 Stunden bei 300°) lieferte kein als Pikrat fassbares tertiäres Amin.

Für die IR-Analyse wurden die Banden bei 940 cm^{-1} und bei 785 cm^{-1} des 3-Piperidino-benztrifluorids verwendet.

i) Piperidino-benzoylpiperidine

Die Nitrobenzoesäuren werden mit Thionylchlorid in die Säurechloride überführt, diese nach Schotten-Baumann mit Piperidin in absolutem Pyridin umgesetzt und die rohen Nitro-benzoylpiperidine katalytisch (Raney-Nickel/Wasserstoff) zu den Amino-benzoylpiperidinen hydriert. Die Alkylierung erfolgte wie üblich mit Pentamethylendibromid.

Tabelle 25 Eigenschaften der Amino-benzoylpiperidine; Synthese und Eigenschaften der Piperidino-benzoylpiperidine

Amin			Synthese			Produkte		
Amino-benzoyl-piperidin	Sdp./Torr	Roh-Schmp.	mMol	Reakt. zeit (Stdn.)	Rohaus-beute (% d.Th.)	Sdp./Torr	Schmp.	Derivat-Schmp.
2-	140°/0.01	72-75°	46	38	60	132°/0.01 Bad	59-60°	--
3-	140°/0.01	117-120°	30	35	77	165°/0.005	--	164-165° +)
4-	173°/0.01	156-160°	22	26	72	175-180°/0.001	76-77°	--

+) Schmp. Hydrochlorid

Beim Ringschluss des 4-Amino-benzoylpiperidins erwies sich Zusatz von 3 ccm absolutem Pyridin zum Reaktionsgemisch nach 3stündigem Kochen als zweckmässig, um Verharzungen zu vermeiden.

2-Piperidino-benzoylpiperidin

(KLH 63) 3.423 mg Substanz, 9.430 mg CO_2, 2.770 mg H_2O

(Herbig XIV) 3.929 mg Substanz, 0.371 ccm N_2 bei 24° und 722 Torr

$C_{17}H_{24}N_2O$ (272.5) Ber. C 74.96 H 8.90 N 10.28

Gef. C 75.18 H 9.05 N 10.31

3-Piperidino-benzoylpiperidin-hydrochlorid

247.0 mg Substanz, Verbrauch 7.99 ccm 0.1n $AgNO_3$-Lösung
$C_{17}H_{25}ClN_2O$ (308.8) Ber. Cl 11.50 Gef. Cl 11.50

4-Piperidino-benzoylpiperidin

(KLH 6) 4.749 mg Substanz, 12.978 mg CO_2, 3.780 mg H_2O
(Herbig VIII) 2.873 mg Substanz, 0.266 ccm N_2 bei 24° und 730 Torr

$C_{17}H_{24}N_2O$ (272.4) Ber. C 74.96 H 8.90 N 10.28
Gef. C 74.58 H 8.90 N 10.22

Die spezifischen Banden liegen für 2-Pip.-benzoylpiperidin bei 925 cm^{-1}, für 3-Pip.-benzoylpiperidin bei 950 cm^{-1} und für 4-Pip.-benzoylpiperidin bei 825 cm^{-1}.

2. Darstellung einiger Bromaromaten

a) Bromcumole

Ausgangsmaterial waren die reinen Aminocumole (s. S. 55). Ausbeuten und Eigenschaften der nach Sandmeyer dargestellten Bromcumole zeigt Tabelle 26.

Tabelle 26 Darstellung der Bromcumole
Ausbeuten und physikalische Eigenschaften (im Vergleich mit Literaturwerten)

Eigene Werte				Werte der Literatur	
Brom-cumol	Ausbeute b.Synthese	Sdp./Torr	n_D^{20}	Sdp./Torr	n_D
2-Bromcum.	55%	80-83°/10	1.5380	210°/760 +)	n_D^{20} = 1.5412 +)
3- "	54%	87-89°/10	1.5360	89-91°/15 ++)	n_D^{25} = 1.5351 ++)
4- "	66%	94-95°/13	1.5357	218°/760 +)	n_D^{20} = 1.5359 +)

+) Lit. 42, ++) Lit. 43.

b) 2- und 4-Brom-biphenyl

Die Darstellung über die Bromacetanilide nach GOMBERG folgt der Vorschrift für 3-Brom-biphenyl, Lit. 35.

c) Fluorbrombenzole

Die Fluorbrombenzole konnten aus den Bromanilinen durch Schiemann-Reaktion erhalten werden (Lit. 44).

Aus 135 g o-Bromanilin (aus Petroläther (40-80°) umkristallisiert) konnten 71.8 g (53% d.Th., bezogen auf o-Bromanilin) 2-Fluorbrombenzol erhalten werden; Sdp. 72°/44, n_D^{27} = 1.5304, n_D^{21} = 1.5344 (Lit. 44).

m-Bromfluorbenzol, Ausbeute 50% (bezogen auf m-Bromanilin), n_D^{20} = 1.5277 (n_D^{20} = 1.52788, Lit. 45).

p-Fluorbrombenzol, Ausbeute 67% (bezogen auf p-Bromanilin), n_D^{20} = 1.5289 (n_D^{20} = 1.52855, Lit. 45).

d) m-Brom-benzpiperidid

Die aus m-Brombenzoylchlorid mit Piperidin in wasserfreiem Pyridin erhaltene Verbindung schmolz nach mehrfachem Umlösen aus Ligroin bei 75°.

(B 3)	3.681 mg Substanz	7.195 mg CO_2,	1.710 mg H_2O	
	$C_{12}H_{14}BrNO$ (268.2)	Ber. C 53.75	H 5.26	
		Gef. C 53.34	H 5.20	

3. Zur IR-Analyse

Die quantitativen IR-Analysen wurden im Perkin-Elmer-Spektrophotometer Modell 21 ausgeführt, die Messbedingungen sind S.55 beschrieben. Die Eichung erfolgt durch künstlich hergestellte Eichgemische im fraglichen Konzentrationsbereich. Die Eichpunkte werden im Konzentrations-/Extinktionsdiagramm aufgetragen und zwischen ihnen linear interpoliert. Zur Ermittlung der Extinktion kann man in geeigneter Weise die Bandenschultern durch Basislinien verbinden und den Logarithmus der Durchlässigkeit an der Basislinie von dem an der Bandenspitze abziehen; da jedoch der Spektralapparat gerade an den Bandenschultern sehr oft schlecht reproduziert, kann auf das Anlegen einer Basislinie auch verzichtet werden und direkt der Logarithmus der Durchlässigkeit bis zur Bandenspitze gegen die Konzentration aufgetragen werden.

4. Umsetzung der Bromaromaten mit Lithiumpiperidid

Ein 250 ccm-Dreihalskolben mit 100 ccm-Tropftrichter, Intensivkühler und Quecksilberrührverschluss mit Gaseinleitungsrohr wird, um Reste von Wasser zu entfernen, evakuiert und mit fächelnder Flamme erhitzt. Dann lässt man abkühlen und füllt mit reinstem Stickstoff (s. LUX, Experimentierkunst, S. 61); diese Operation wird zweimal ausgeführt. Dann werden in den Kolben im Stickstoff-

strom 15 mMol Arylbromid, 60 mMol Piperidin und 45-50 ccm absoluter Äther gegeben. In die siedende Lösung liess ich unter Rühren langsam die ätherische Lösung von 30 mMol LiBr-haltigem Lithiumphenyl (je nach Molarität 25-33 ccm) innerhalb 1-4 Stunden (je nach Reaktivität des Arylbromids) eintropfen. Während des Zutropfens fällt ein kristalliner Niederschlag aus, der sich im Lauf der Reaktion wieder löst. Im allgemeinen beträgt die Kochzeit 8-10 Stunden; danach lässt man über Nacht bei Raumtemperatur stehen und hydrolysiert mit Wasser.

Die Dihalogenverbindungen werden mit einem Unterschuss an Lithiumphenyl in folgender Weise umgesetzt (Versuch 18-25, S. 13): Zu 30 mMol Dihalogenverbindung (im Fall des p-Dibrombenzols 45 mMol), mit 30 mMol Piperidin in 50 ccm absolutem Äther gelöst, werden in der Siedehitze innerhalb 1-3 Stunden 15 mMol bromidhaltiges Lithiumphenyl eingetropft. Nach weiterem 3stündigem Kochen wird hydrolysiert und aufgearbeitet.

Bei Versuch 18-21 konnten 92% des überschüssigen Dibrombenzols zurückerhalten werden.

In Versuch 26 und 27 (S. 13) wurde eine Lösung von 30 mMol p-Fluorbrombenzol und 120 mMol Piperidin in 50 ccm Äther mit 15 mMol Lithiumphenyl (in 1 Stunde) versetzt. Die hohe Piperidinkonzentration bewirkt, dass sich der während des Zutropfens gebildete Niederschlag im Lauf der Reaktion nicht wieder löst.

Aufarbeitung: Nach der Hydrolyse wird das zweiphasige Gemisch quantitativ in einen Scheidetrichter überführt, die wässrige Phase wird verworfen. Die ätherische Phase wird dreimal mit je 20 ccm 5n Salzsäure ausgeschüttelt, die salzsauren Auszüge nachgeäthert und der Äther verworfen oder überschüssiges Arylbromid daraus isoliert. Die saure Phase wird mit Natronlauge alkalisch gemacht, ausgeäthert, der Äther mit Natriumsulfat getrocknet und langsam über eine 50 cm lange, mit Glasdraht-Wendeln gefüllte Kolonne abdestilliert. Der Rückstand wird zur Entfernung von Piperidin 20-30 Min. bei 12 Torr auf einer Temperatur gehalten, die 50-60° unter der Siedetemperatur der betreffenden Arylpiperidine liegt. Danach werden diese destilliert, wobei die Temperatur des Heizbades bis mindestens 50° über den Siedepunkt der Substanz gesteigert wird. Das rohe Isomerengemisch wird der IR-Analyse unterworfen (S. 63).

Halogenendwertsbestimmung bei der Reaktion der Fluor-brombenzole mit Lithiumpiperidid: Bei den Reaktionen der Fluor-brombenzole mit einem Unterschuss Lithiumpiperidid wurde unerwarteterweise eine nicht zu vernachlässigende Fluorabspaltung beobachtet. Es interessierte das Verhältnis, in dem beide Halogene in die Halogenwasserstoff-Abspaltung mit Lithiumpiperidid einbezogen werden.

a) Bestimmung bei m- und p-Fluorbrombenzol: Eine Lösung von 25 mMol m- bzw. p-Fluorbrombenzol und 50 mMol Piperidin wurde nach Zugabe von 20 mMol Lithiumphenyl über Nacht stehen gelassen (Gesamtvolumen ca. 50 ccm; der bei Zugabe von Lithiumphenyl ausgefallene Niederschlag ging im Lauf der Reaktion nicht wieder in Lösung) hydrolysiert und in der wässrigen Phase alsdann Bromid- und Fluorid-Ion bestimmt.

Tabelle 27 Endwert an Halogen-Ionen bei m- und p-Fluor-brombenzol

Brom-fluorbenzol	Umsatz (% d.Th. Gesamthalogen; bezogen auf Li-Phenyl)	Verhältnis der Abspaltung
m-	83	Br:F = 87:13
p-	77	Br:F = 75:25

b) Bestimmung bei o-Fluor-brombenzol: Hier wurde, unter den Bedingungen der kinetischen Messung des o-Fluorbrombenzols, der Endwert durch potentiometrische Titration nur des Bromid-Ions bestimmt. Bei der Reaktion von 5.03 mMol o-Fluorbrombenzol mit 10.1 mMol Lithiumpiperid und 10.1 mMol Piperidin in 179 ccm Äther waren nach 90 Min. 72% d.Th. Brom abgespalten, demnach entfallen auf die simultane Fluorabspaltung 28%. Verlängerung der Reaktionszeit erhöht die Bromabspaltung nicht.

5. Kinetische Untersuchungen der Arinfreisetzung

Bromidhaltiges Phenyllithium wird aus Brombenzol und Lithium nach Lit. 46 dargestellt, bromidfreies Phenyllithium aus Quecksilberdiphenyl und gepulvertem Lithium nach Lit. 7 bereitet.

Die Bestimmung des Lithiumphenyl-Gehaltes der Lösungen erfolgte durch Hydrolyse einer kleinen Menge und acidimetrische Titration des gebildeten Alkali.

Vorbereitung der Substanzen: Äther, der ca. 8 Tage über Calciumchlorid stand, wird filtriert und mit Natriumdraht behandelt. Nach mehrtägigem Stehen wird in einen Kolben übergeführt und mit frischem Natriumdraht einen Tag lang am Rückflusskühler gekocht. Bei Gebrauch wird aus diesem Kolben direkt in eine geflämmte, mit Stickstoff gefüllte Bürette destilliert, woraus der Äther mittels getrockneter Vollpipetten entnommen werden kann.

Piperidin wird durch mehrstündiges Kochen mit Lithiumhydrid von Wasser befreit, destilliert und über Kaliumhydroxyd aufbewahrt. Die Bromaromaten fallen meist bei der Synthese trocken an.

Durchführung bei 20° (Die Methode wurde von J. Sauer ausgearbeitet): Reaktionsgefässe sind Rundkolben mit am Hals seitlich angesetztem Gaseinleitungsrohr. Die Kolben werden dreimal geflämmt und mit reinstem Stickstoff gefüllt. Im Stickstoff-Gegenstrom werden aus der Vorratsbürette 2 Äquivalent Lithiumphenyl und 4 Äquivalent Piperidin in Form ätherischer Lösungen genau bekannten Gehalts sowie, zum Verdünnen, absoluter Äther eingefüllt. Der Kolben wird mit einer durchstechbaren Gummikappe verschlossen und im Thermostaten 20-30 Min. auf 20.0° thermostatisiert. Die Reaktion wird gestartet, indem man unter gutem Umschütteln 1 Äquivalent Arylbromid in 10 ccm absolutem Äther (ebenfalls auf 20.0° thermostatisiert), mittels einer Vollpipette in den Kolben einbringt. Der Zeitpunkt des halben Pipettenauslaufes wird als Null-Zeit notiert. Die Probenentnahme erfolgt mittels sorgfältig getrockneter medizinischer Spritzen, Einführen der Stahlkanüle durch die Gummikappe verhindert zuverlässig Luft- und Feuchtigkeitszutritt. Zur Reaktionslöschung wird in 5 ccm 2n Salpetersäure und 50 ccm Wasser hydrolysiert; die Zeit wird abgelesen, wenn die Spritze zur Hälfte entleert ist. Nach Abdunsten des Äthers wird das Halogenid potentiometrisch titriert.

Durchführung bei 0°: Als Thermostat dient ein grösseres Gefäss, das mit schmelzendem Eis gefüllt ist; die Eis-Wassermischung wird ständig gerührt. Die Spritzen werden im Exsiccator im Kühlschrank aufbewahrt; um Ankondensieren von Luftfeuchtigkeit zu verhindern, muss beim Spritzenziehen möglichst rasch gearbeitet werden.

Die Auswertung der Messergebnisse erfolgt nach der Formel

$$kt = \frac{V}{B - A} \ln \frac{A(B - x)}{B(A - x)}$$

A = mMol eingesetztes Arylbromid
B = mMol eingesetztes Lithiumphenyl
V = Gesamtvolumen in ccm
x = Umsatz an mMol Arylbromid.

Auftragen von kt gegen t ergibt eine Gerade, deren Steigung der k-Wert ist. Jede Kinetik wurde mehrfach ausgeführt, die Reproduzierbarkeit lag bei ± 3%, bei sehr schnellen Reaktionen war sie ± 5% oder auch noch grösser.

6. Metallierung und Konkurrenzmetallierung aromatischer Kohlenwasserstoffe mittels n-Butyllithium

n-Butyllithium in Äther wurde aus n-Butylbromid und Lithiumschnitzeln nach Lit. 47 gewonnen, tert.-Butyllithium in Äther aus tert.-Butylchlorid und gepulvertem Lithium gemäss Lit. 48 dargestellt. Die Bereitung von n-Butyllithium in

Petroläther aus n-Butylbromid und gepulvertem Lithium folgt der Vorschrift aus Lit. 22.

Die Gehaltsbestimmung der ätherischen n-Butyllithium-Lösungen erfolgte durch Doppeltitration mit Benzylchlorid nach GILMAN (Lit. 47); bezüglich der Genauigkeit der Methode vgl. Lit. 49. Beim Aufbewahren der ätherischen n-Butyllithiumlösungen bei -5° sinkt der Gehalt an aktivem n-Butyllithium innerhalb von 14 Tagen nur um ca. 10%, die Lösungen sind also ziemlich stabil.

Die Apparatur für die Metallierungen entspricht der auf S. 63 beschriebenen. Es wurden jeweils der (die) Kohlenwasserstoff(e), u.U. in absol. Äther gelöst (je nach Konzentration des zur Verfügung stehenden n-Butyllithiums), vorgelegt, Butyllithium zugegeben und 24 Stunden am Rückflusskühler gekocht. Um grosse Lösungsmittelverluste zu vermeiden, empfiehlt es sich, die Apparatur nach kurzem Durchleiten von Reinststickstoff unter Stickstoffdruck zu belassen. Nach Ende der Reaktion - es haben sich dann aus der ursprünglich homogenen Lösung Krusten abgeschieden - wird unter gutem Rühren auf -74° Innentemperatur gekühlt - die Lösung wird dabei inhomogen - und durch Einwerfen von feingestossenem Trokkeneis möglichst rasch carboxyliert. Dabei steigt die Innentemperatur immer steil auf -30 bis -10° an. Nach Hydrolyse mit 2-5n Salzsäure wird der saure Anteil durch Ausschütteln mit 2n Natronlauge abgetrennt, mit überschüssigem Diazomethan 10 Stdn. verestert, der Überschuss Diazomethan durch tropfenweise Zugabe von Eisessig zerstört, über Kaliumcarbonat längere Zeit getrocknet, der Äther über eine kleine Kolonne abdestilliert und der Rückstand im Vakuum destilliert. Die Methylester werden der IR-Analyse unterworfen.

a) Metallierung von Benzol

300 mMol Benzol und 80 mMol n-Butyllithium werden in 125 ccm Äther (Anfangskonz. an n-Butyllithium 0.63 m) 22 Stdn. am Rückflusskühler gekocht und ergeben nach Carboxylieren bei -75° und Verestern 2.07 g Estergemisch, das laut IR-Analyse zu 81% aus Benzoesäuremethylester besteht. Daraus errechnet sich eine Ausbeute von 15% (bez. auf n-Butyllithium) bei der Metallierung.

Nach 22 Stdn. war noch nicht alles n-Butyllithium verbraucht, bei der Aufarbeitung wurde Valeriansäure gefunden (Geruch), aber nicht quantitativ bestimmt. ZIRNGIBL (Lit. 65) stellte Versuche über die Ausbeute bei der Carboxylierung von Phenyllithium an und fand unter obigen Bedingungen 85% des alkalimetrisch titrierten Gehalts an Phenyllithium als Benzoesäure. Carboxylieren durch Aufgiessen der metallorganischen Verbindung in Äther auf in Petroläther suspendiertes Trockeneis ergab nur 71% Benzoesäure. Ich carboxylierte daher stets durch Einwerfen von Trockeneis in die auf -74° gekühlte Lösung.

300 mMol Benzol und 100 mMol n-Butyllithium, in 125 ml Äther wie oben umgesetzt und aufgearbeitet, ergeben 2.35 g Estergemisch, das zu 50% Benzoe-

säuremethylester ist. Die auf n-Butyllithium bezogene Metallierungsausbeute beträgt demnach 9%.

Lösungsmittel zur IR-Analyse war Cyclohexan, es wurde die Bande bei 710 cm^{-1} des Methylbenzoats vermessen.

b) Metallierung von Naphthalin (Tab. 12, S. 37).

Es sei Versuch 3 der Tabelle 12 näher beschrieben: 13.0 g Naphthalin (100 mMol) werden in der oben geschilderten Apparatur mit 10 ccm absolutem Äther vorgelegt, 110 ccm 0.91m n-Butyllithiumlösung (100 mMol) in Äther zugegeben und 19 Stdn. rückfliessend gekocht. Unter kräftigem Rühren wird anschliessend auf -74° Innentemperatur gekühlt, wobei das Reaktionsgemisch inhomogen wird, und durch Einwerfen von gepulvertem Trockeneis möglichst rasch carboxyliert; die Innentemperatur steigt dabei bis auf -20° an. Nach Hydrolyse mit 2n Salzsäure wird auf den sauren Anteil aufgearbeitet und die ätherische Lösung der Carbonsäuren mit ätherischer Diazomethanlösung aus 10.0 g Nitrosomethylharnstoff (100 mMol) bei 0° 10 Stdn. verestert. Überschüssiges Diazomethan wird anschliessend durch tropfenweise Zugabe von Eisessig zerstört, die ätherische Lösung 2-5 Stdn. über Kaliumcarbonat getrocknet, das Lösungsmittel über eine kleine Kolonne abdestilliert und der Rückstand ohne Fraktionierung bei 0.001 Torr und 100-130° Badtemperatur destilliert. Die Ausbeute an Methylnaphthoaten betrug 1.65 g (8.9%, bezogen auf n-Butyllithium). Der in Cyclohexan durchgeführten IR-Analyse dienten die Banden bei 1080 cm^{-1} des α-Naphthoesäuremethylesters und die bei 1095 und 760 cm^{-1} des β-Isomeren. Die IR-Reinheit des Gemisches war 101%, für die Isomerenverteilung wurde $\alpha:\beta$ = 77 : 23 gefunden.

c) Metallierung von Phenanthren (Tab. 13, S. 38)

Die isomeren Phenanthrencarbonsäuremethylester sind kristalline Verbindungen, die nach Literaturvorschriften erhalten wurden und deren Schmelzpunkte mit den Literaturwerten durchwegs übereinstimmten.

Acylierung des Phenanthrens mit Benzoylchlorid und Aluminiumchlorid in Schwefelkohlenstoff ergab 1-Benzoyl-phenanthren, das daraus durch Beckmann-Umlagerung resultierende 1-Phenanthrencarbonsäure-anilid wurde in den 1-Phenanthrencarbonsäuremethylester übergeführt (Lit. 50). - Die Sulfonierung von Phenanthren führt zu einem über die Alkalisalze trennbaren Gemisch der 2- und 3-Sulfonsäuren (Lit. 51); die Alkalisulfonate werden durch "Nitrilschmelze" mit Kaliumferrocyanid in die Phenanthronitrile umgewandelt und diese in 2- und 3-Phenanthrencarbonsäuremethylester übergeführt (Lit. 50, 52). - Das Kondensationsprodukt aus Oxalsäurediäthylester und dem Äthylester der γ-(β-Naphthyl)-

buttersäure kann sauer zur 1.2-Dihydrophenanthrencarbonsäure-4 cyclisiert werden, deren Methylester durch Schwefeldehydrierung den gewünschten 4-Phenanthrencarbonsäuremethylester liefert (Lit. 53). - Umsetzung von 9-Bromphenanthren mit n-Butyllithium führt zu 9-Lithiumphenanthren, aus dem durch Carboxylieren und Verestern der 9-Phenanthrencarbonsäure schliesslich 9-Phenanthrencarbonsäuremethylester gewonnen wird (Lit. 54, 55).

Als Beispiel für die Metallierung sei der erste Versuch der Tab. 13 (S. 38) angeführt: 12.5 g Phenanthren (70.0 mMol) werden mit 50 ccm absolutem Äther und 57.5 ccm 0.87 m ätherischer n-Butyllithiumlösung (50.0 mMol) 17 Stdn. am Rückflusskühler gekocht, dann bei -74° Innentemperatur carboxyliert und die vom überschüssigen Kohlenwasserstoff mit 2n Natronlauge getrennten Säuren wie oben verestert. Das Gemisch der Phenanthrencarbonsäuremethylester, in einer Ausbeute von 3.40 g isoliert (29%, bez. auf n-Butyllithium), siedet bei 0.001 Torr bei 155-165° Badtemperatur und kristallisiert nach tagelangem Stehen langsam durch. Als Messbanden für die in Tetrachlorkohlenstoff durchgeführte IR-Analyse wurde für das 1-Isomere die bei 1500 cm^{-1}, für 3-, 4- und 9-Isomeres die bei 850 bzw. 835 bzw. 1025 cm^{-1} verwendet. Der Gehalt der Reaktionsprodukte an 2-Phenanthrencarbonsäuremethylester wird mangels einer spezifischen Bande aus der Differenz unter der Annahme bestimmt, dass die Produkte zu 100% aus den Phenanthrencarbonsäuremethylestern bestehen. Die IR-Analyse des 5-Komponentensystems konnte nicht mehr exakt mit Hilfe von Eichkurven durchgeführt werden, vielmehr wurden die Spektren der Reaktionsprodukte durch künstliche Mischungen aller Komponenten möglichst reproduziert.

d) Konkurrenzmetallierung Benzol/Naphthalin (Tab. 14, S. 39)

Am ersten Versuch der Tabelle 14 sei Reaktion, Aufarbeitung und IR-Analyse geschildert: 12.8 g Naphthalin (100 mMol), 31.2 g Benzol (400 mMol), 37 ccm absoluter Äther und 88 ccm 1.14m n-Butyllithiumlösung wurden 24 Stdn. rückfliessend gekocht, bei -74° Innentemperatur durch Einwerfen von Trockeneis carboxyliert und die nach Aufarbeitung auf den sauren Anteil der Reaktionsmischung erhaltenen Carbonsäuren mit Diazomethan verestert. Die Methylester wurden unter stets guter Kühlung der Vorlage bis 180° Badtemperatur bei 10 Torr destilliert, ohne den Versuch einer destillativen Abtrennung des Methylbenzoats von den Methylnaphthoaten zu machen. Die IR-Analyse der erhaltenen 6.20 g Estergemisch wurde in Tetrachlorkohlenstoff durchgeführt. Spezifische Messbanden finden sich für α-Naphthoesäuremethylester bei 1510, 1040 und 1020 cm^{-1}, für das β-Isomere bei 990 cm^{-1} und für Methylbenzoat bei 1030 cm^{-1}. Der zusätzlich in Cyclohexan bei 710 cm^{-1} ermittelte Gehalt an Methylbenzoat stimmte mit dem bei 1030 cm^{-1} erhaltenen gut überein.

e) Konkurrenzmetallierung Naphthalin/Phenanthren (Tab. 15, S. 39)

10.7 g Phenanthren (60.0 mMol), 25.5 g Naphthalin (200 mMol), 50 ccm absoluter Äther und 100 ccm 1.15m n-Butyllithiumlösung wurden 24 Stdn. unter Rückfluss gekocht, nach Zugabe von 50 ccm absolutem Äther wurde bei -74° Innentemperatur carboxyliert und das isolierte Carbonsäuregemisch verestert. In diesem einen Fall wurde die Trennung der Ester durch Destillation versucht: Bei 0.001 Torr destillierten bis 120° Badtemperatur 5.10 g, bis 165° Badtemperatur weitere 3.10 g. Unter der Voraussetzung, dass die erste Fraktion aus Methylnaphthoaten (28 mMol), die zweite aus Phenanthrencarbonsäuremethylestern bestand (13 mMol), errechnete sich in leidlicher Übereinstimmung mit dem Wert aus der IR-Analyse eine Konkurrenzkonstante K (Phen./Naph.) = 1.6. Der IR-Analyse des Gesamtestergemisches in Tetrachlorkohlenstoff dienten die Banden bei 1510, 1035 und 1015 cm^{-1} des α-Naphthoesäuremethylesters und die bei 1355 und 990 cm^{-1} des β-Isomeren. 1-Phenanthrencarbonsäuremethylester wurde bei 1050 cm^{-1} bestimmt, die Banden der anderen Phenanthrencarbonsäuremethylester sind unter c) aufgeführt. Die quantitative Bestimmung der Komponenten des 7-Stoffgemisches erfolgte nicht durch Eichkurven für die einzelnen Verbindungen, vielmehr wurde das Spektrum des Reaktionsgemisches im Bereich 1500-1300 und 1100-800 cm^{-1} durch künstliche Mischungen aller Komponenten reproduziert. Wieder wurde der Gehalt an 2-Phenanthrencarbonsäuremethylester aus der Differenz ermittelt.

7. Die Umsetzungen der Brom-styrole und -stilbene mit Lithiumpiperidid, n-Butyllithium und Phenyllithium

α, β-Dibrom-β-phenylpropionsäure aus der Bromaddition an trans-Zimtsäure ergibt durch Bromwasserstoffabspaltung unter gleichzeitiger Decarboxylierung mit wässriger Natronlauge bei 70° trans-β-Bromstyrol (Lit. 56); durch Decarboxylierung und Eliminierung mit Natriumbicarbonat in siedendem absolutem Aceton resultiert cis-β-Bromstyrol (Lit. 57). IR-Analysen zeigen, dass das trans-Isomere (Schmp. +7°) zu mindestens 98%, die cis-Verbindung (Schmp. -7°) zu mindestens 96% rein ist.

cis-α-Bromstilben wird aus trans-Stilbenbromid durch Bromwasserstoffabspaltung mit alkoholischer Kaliumhydroxydlösung bereitet und durch thermische Isomerisierung bei 200-250° in die trans-Verbindung übergeführt (Lit. 58). Beide Isomere werden durch Kristallisation aus Äthanol gereinigt; die nur schwachen spezifischen Banden erlauben keine befriedigende Reinheitskontrolle durch IR-Analyse.

a) Konkurrenzversuche im System cis- und trans-β-Bromstyrol/ Lithiumpiperidid (Tab. 16, S. 44)

Der dritte Versuch der Tabelle 16 sei zur Schilderung der Reaktionsbedingungen, der Aufarbeitung und der IR-Analyse angeführt:

Je 10.0 mMol cis- und trans-β-Bromstyrol (je 1.83 g) werden zusammen und mit 20 mMol Piperidin (1.70 g, bei den drei letzten Versuchen der Tabelle 16 unterbleibt der Piperidinzusatz) in einem der bei der Kinetik verwendeten 100 ccm-Kolben in 50 ccm absolutem Äther gelöst. In einem separaten Kinetikkolben wird aus stöchiometrischen Mengen ätherischer, LiBr-haltiger Phenyllithiumlösung und wasserfreien Piperidins eine Lithiumpiperididlösung bekannten Gehalts bereitet. Unter Verwendung medizinischer Injektionsspritzen werden 25 ccm der Lithiumpiperididlösung (19.9 mMol, 1 Mol β-Bromstyrol verbraucht 2 Mol Lithiumpiperidid bei der Reaktion zu Lithiumphenylacetylid !) unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss innerhalb 3 Min. in die bei Raumtemperatur geschüttelte Lösung gegeben; an die nach 30 Min. erfolgte Hydrolyse der homogenen Lösung mit destilliertem Wasser schliesst sich die Isolierung der überschüssigen Bromstyrole im Gemisch mit Phenylacetylen als Neutralteil der Reaktionsmischung an. Unter Berücksichtigung des Blindwerts werden 90% der theoretisch zu erwartenden Menge Bromid durch potentiometrische Titration der quantitativ gesammelten wässrigen Phase des hydrolysierten Ansatzes gefunden. Die ätherische Lösung der Neutralstoffe wird über Nacht mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel bei höchstens 60° Badtemperatur über eine kleine Kolonne abdestilliert. Der Rückstand wird der Destillation bei 0.001 Torr unterworfen, wobei wegen des niedrigen Siedepunktes der β-Bromstyrole (30-50°/ 0.001) Kühlung der Vorlage auf -20° notwendig ist; die Ausbeute beträgt 2.95 g. Der IR-Analyse in Cyclohexan diente die Bande bei 825 cm^{-1} des cis- und die bei 935 cm^{-1} des trans-Isomeren; an diesen Stellen stören weder Banden des Lösungsmittels noch des Phenylacetylens oder des Diphenyls, das u.U. mit der Lithiumpiperididlösung eingeschleppt wird.

Zur Kontrolle, ob während der Reaktion oder der Aufarbeitung Isomerisierungen der β-Bromstyrole erfolgen, werden getrennt je 12.8 mMol der Isomeren unter den obigen Bedingungen mit je 25 mMol Piperidin und 12.8 mMol Lithiumpiperidid in 30 ccm Äther umgesetzt. Die wie bei den Konkurrenzversuchen durchgeführte Aufarbeitung und IR-Analyse ergibt jeweils die reinen Isomeren zurück; bei der cis-Verbindung können weniger als 4% trans-, bei der trans-Verbindung weniger als 2% cis-Isomeres nicht mehr gefunden werden. Im Verlauf der Aufarbeitung wird Einwirkung von direktem Sonnenlicht vermieden.

b) Konkurrenzversuche im System cis- und trans-α-Bromstilben/ Lithiumpiperidid (Tab. 17, S. 44)

Aus Tabelle 17 wird der erste Versuch beschrieben: 2.16 g (8.33 mMol) cis-α-Bromstilben und 2.17 g (8.35 mMol) des trans-Isomeren werden mit

1.36 g Piperidin (16 mMol; beim dritten und vierten Versuch der Tabelle 17 entfällt die Piperidinzugabe) in 55 ccm Äther gelöst und, wie unter a) beschrieben, mit einer Lösung von 8.26 mMol LiBr-haltigem Lithiumpiperidid in 10 ccm Äther bei 25° umgesetzt. Nach 30 Min. wird mit destilliertem Wasser hydrolysiert; in der quantitativ gesammelten wässrigen Phase finden sich durch potentiometrische Titration unter Berücksichtigung des Blindwerts 84% der theoretisch zu erwartenden Menge Bromid. Von der ätherischen Lösung des Neutralteils der Reaktionsmischung wird das Lösungsmittel über eine kleine Kolonne abdestilliert und das Gemisch aus cis- und trans-α-Bromstilben und Tolan bei 100-120° Badtemperatur und 0.001 Torr destilliert; die Ausbeute beträgt 3.72 g. Als Messbande für die in Cyclohexan durchgeführte IR-Analyse findet für cis-α-Bromstilben die bei 790 cm^{-1}, für trans-α-Bromstilben die bei 1255 cm^{-1} Verwendung; Banden des Tolans stören in diesen Bereichen nicht. Die spezifischen Banden sind so schwach, dass bei der Eichung von einer Komponente 600-700 mg in 2 ccm Cyclohexan eingewogen werden müssen; bei solch hohen Konzentrationen ist die IR-Analyse nicht mehr sehr genau.

Kontrollversuche beweisen die Stabilität der stereoisomeren Bromstilbene bei den Bedingungen der Reaktion und Aufarbeitung: Die Reaktion von 9.92 mMol cis-α-Bromstilben mit 5.50 mMol Lithiumpiperidid in Gegenwart von 10 mMol Piperidin in 60 ccm Äther ergibt als überschüssige Bromverbindung nur cis-α-Bromstilben; ein gleicher Versuch mit trans-α-Bromstilben liefert nur trans-Verbindung zurück.

c) Umsetzung von Tolanbromid mit n-Butyllithium

Addition von Brom an Tolan nach Lit. 59 ergibt Tolanbromid vom Schmelzpunkt 211°. Es ist nicht bekannt, ob es sich um cis- oder um trans-α,α-Dibromstilben handelt.

5.00 g (= 14.8 mMol) Tolanbromid (Schmp. 211°) werden unter gelinden Erwärmen in 150 ccm Tetrahydrofuran gelöst (dieses wurde nach dem Behandeln mit Natriumdraht durch mehrstündiges Kochen mit Kalium am Rückflusskühler von Wasser befreit). Unter kräftigem Rühren mit einem Hershberg-Rührer wird die Lösung auf -95° Innentemperatur gekühlt, wobei das meiste Tolanbromid wieder ausfällt. Innerhalb 4 Min. werden 14.2 mMol n-Butyllithium in 25 ccm Äther eingetropft, wobei die Innentemperatur auf -88° steigt. 8 Min. nach der Zugabe des n-Butyllithiums wird bei -95° durch Einwerfen von Trockeneis carboxyliert und das Reaktionsgemisch langsam auf Zimmertemperatur erwärmt.

Im Wasserbad wird das Lösungsmittel unter Rühren möglichst weitgehend abdestilliert, der Rückstand mit 50 ccm Äther und 50 ccm verd. Salzsäure aufgenommen und in sauren und neutralen Teil getrennt; das in Äther sehr schwer lösliche Tolanbromid wird unmittelbar aus dem zweiphasigen Gemisch abgenutscht.

Aus dem sauren Anteil konnte nur etwas Valeriansäure, die bei 100°/0.5 Torr abgezogen wird, isoliert werden. Im Neutralteil kristallisierte aus Äther zunächst das schwerlösliche Tolandibromid vom Schmp. 211°, zusammen mit dem oben abgenutschten Anteil 1.46 g (29% d.Th.). Aus der Mutterlauge wurden 1.82 g des in Äther leichtlöslichen Tolans mit Schmp. 52-62° (Reinschmp. 62-63°) und Sdp. 170°/12 (Badtemp.) isoliert. (69% d.Th.)

d) Reaktion von α-Bromstilben mit Phenyllithium

In eine Lösung von 4.69 g (18.1 mMol) α-Bromstilben (ein Isomerengemisch das ganz vorwiegend aus dem cis-Isomeren besteht) in 50 ccm absol. Äther werden unter Rühren 30 mMol bromidhaltigen Lithiumphenyls in 36 ml Äther bei Zimmertemperatur innerhalb von 10 Min. eingetropft. Es war keine Selbsterwärmung zu beobachten. Nach 30 Min. wurde die klare Lösung mit 2n Salzsäure hydrolysiert und aufgearbeitet. Nach Abdestillieren des Brombenzols wurden insgesamt 2.98 g trans-Stilben (Schmp. 123°, 92% d.Th.) durch Kristallisieren aus Alkohol erhalten. Die Identifizierung erfolgte durch Schmp., Mischschmp. und IR-Spektrum eines authent. Präparats.

8. Synthese und Reaktionen von α-Äthoxystilben

a) Desoxybenzoin-diäthylketal

Die Reaktion von Desoxybenzoin mit Orthoameisensäure-triäthylester unter Chlorwasserstoffkatalyse ergab nach Lit. 60 Desoxybenzoin-diäthylketal.

Bei den Ansätzen, in denen Desoxybenzoin nicht quantitativ ketalisiert wurde, (C=O-Bande im IR-Spektrum), erwies sich Entfernung der Carbonylverbindung durch Hydroxylamin im Alkalischen günstig. Als Beispiel sei angeführt:

3.40 g Hydroxylamin-hydrochlorid werden in 10 ccm 40proz. Natronlauge zu einer stark alkalischen Lösung gelöst, zu dieser 15.0 g rohes Ketal und soviel Äthanol gegeben, dass in der Hitze eine klare Lösung entsteht. Nach 90 Min. Kochen der Lösung am Rückflusskühler wird der Alkohol bei 15 Torr abgezogen, der Rückstand mit Wasser verdünnt und ausgeäthert. Die nach Trocknen und Abdestillieren des Äthers verbleibende Substanz wird destilliert; nach einem kleinen Vorlauf erhält man 11.2 g Produkt (Sdp. 112-116°/ 0.6), dessen IR-Spektrum keine C=O-Bande mehr zeigt, das also frei von Desoxybenzoin ist. Aus dem Destillationsrückstand lassen sich durch Kristallisation mit Petroläther 1.40 g Desoxybenzoinoxim isolieren, Schmp. 97-98°, der Mischschmp. mit einem authent. Präparat zeigt keine Depression.

b) Synthese von cis- und trans-α-Äthoxystilben

5.55 g Ketal werden 60 Min. im offenen Gefäss unter schwacher Stickstoffdusche auf 180-200° erhitzt. Dabei destilliert oberhalb 165° Alkohol ab.

Durch Kristallisation aus Methanol bei tiefer Temperatur lassen sich 2.35 g rohes α-Äthoxy-Stilben (51%) mit Schmp. 52-62° isolieren; Umkristallisieren ergibt 2.15 g (47%) farblose, feine Nadeln vom Schmp. 64-65°.

(Herbig 76/3) 2.173 mg Substanz, 6.830 mg CO_2, 1.400 mg H_2O
$C_{16}H_{16}O$ (224.3) Ber. C 85.69 H 7.19
Gef. C 85.77 H 7.21

Die Verseifung des Enoläthers sollte Desoxybenzoin ergeben: 55 mg krist. α-Äthoxy-Stilben liefern nach 60 Min. Erhitzen mit Dioxan/Schwefelsäure, (20 Vol.-% konz. Schwefelsäure in Dioxan), 40 mg Desoxybenzoin (83%); Schmp. und Mischschmp. mit Desoxybenzoin 57°; das Spektrum ist mit dem von authent. Desoxybenzoin identisch.

Führt man die Thermolyse des Ketals statt bei 200° bei 300° durch, so erhält man in hoher Ausbeute Desoxybenzoin.

Aus den Mutterlaugen der Kristallisation des α-Äthoxy-Stilbens können 2.00 g eines flüssigen Produktes erhalten werden (Sdp. 180°/12 Badtemp.), das beim Erhitzen auf 200° keinen Alkohol mehr abspaltet und praktisch quantitativ mit 2.4-Dinitrophenylhydrazin in schwefelsaurer Lösung das 2.4-Dinitrophenylhydrazon des Desoxybenzoin ergibt. Es zeigt analytisch die Zusammensetzung eines Äthoxystilbens; den UV-Spektren nach (s.S. 48/49) liegt das trans-Isomere mit Sdp. 116°/0.001 und n_D^{17} = 1.6183 vor. Nach dem IR-Spektrum enthält es noch ca. 3% des cis-Isomeren.

(Herbig 121) 2.707 mg Substanz, 8.485 mg CO_2, 1.770 mg H_2O
$C_{16}H_{16}O$ (224.3) Ber. C 85.69 H 7.19
Gef. C 85.54 H 7.23

c) Die Umsetzung von Tolan und Äthoxystilben mit n-Butyllithium

3.70 g Tolan (20.8 mMol) werden mit 125 mMol n-Butyllithium in 100 ml Äther 24 Stunden rückfliessend gekocht, danach mit 2n Salzsäure hydrolysiert und auf den Neutralteil aufgearbeitet. Es werden 3.60 g eines farbl. Öls mit Sdp. 115-125°/0.001 (Badtemp.) und n_D^{18} = 1.6043 erhalten, das nach IR und UV (in Äthanol: λ_{max} 271 m, ε = 19780, λ_{min} = 235 m, ε = 8240) α-n-Butyl-stilben ist. Das kryoskopisch in Benzol ermittelte Molekulargewicht beträgt 216, der theoretische Wert ist 236.

Das Produkt ist mit Chloranil nicht dehydrierbar: Kocht man äquimolekulare Mengen α-n-Butyl-Stilben und Chloranil 120 Min. in Toluol am Rückflusskühler, so ergibt die Aufarbeitung Ausgangsmaterial zu 97% zurück.

(Herbig 167a) 3.289 mg Substanz, 10.960 mg CO_2, 2.460 mg H_2O
$C_{18}H_{20}$ (236.4) Ber. C 91.46 H 8.52
Gef. C 90.94 H 8.37

Das Produkt der Umsetzung von 3.69 g (16.5 mMol) trans-Äthoxy-Stilben mit 100 mMol n-Butyllithium (10 Stdn. in 105 ml Äther unter Rückfluss kochen) ist nach IR und UV mit obigem α-n-Butylstilben identisch; die Ausbeute betrug 3.40 g (87%).

d) Darstellung von α-Brom-α'-äthoxy-stilben

6.50 g (29 mMol) trans-α-Äthoxy-stilben werden in 50 ccm absolutem Äther gelöst und bei -15 bis -20° langsam mit der äquimolaren Menge Brom (2.3m Lösung in Methylenchlorid) versetzt. Die blassgelbe Lösung wird mit 6.10 g (29 mMol) N-Äthyl-dicyclohexylamin in wenig absolutem Äther unter Rühren versetzt. Es fällt sofort ein Niederschlag aus, der nach dreistündigem Rühren der Lösung bei 0° abgesaugt und gut mit Äther gewaschen wird. Die wässrige Lösung des N-Äthyl-dicyclohexylammonium-bromids dient der potentiometrischen Bromidbestimmung; es wurden 29.2 mMol (103%) Bromid gefunden. Das ätherische Filtrat wird nach dem Ausschütteln mit Wasser getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Aus dem Rückstand erhält man bei der HV-Destillation 8.25 g (93%) α-Brom-α'-äthoxy-stilben als hellgelbes, dickflüssiges Öl vom Sdp. 115-120°/0.01 und n_D^{20} = 1.6105.

209.7 mg Substanz, Verbrauch 6.48 ccm 0.1n $AgNO_3$-Lösung

$C_{16}H_{15}OBr$ (303.2) Ber. Br 26.3 Gef. Br 24.9

Die IR- und UV-Spektren der aus beiden isomeren Enoläthern erhaltenen Bromenoläther sind identisch und offensichtlich keine Spektren von Substanzgemischen; es entsteht also aus zwei isomeren Enoläthern nur eine Bromverbindung.

e) Umsetzung von α-Brom-α-äthoxy-stilben mit n-Butyllithium bei -74°

In die Lösung von 6.90 g (22.7 mMol) Bromenoläther in 100 ccm absol. Äther werden bei -74° 27 ccm 0.87m n-Butyllithium-Lösung (23.5 mMol) innerhalb 6 Min. eingetragen. Die Temperatur der Reaktionsmischung steigt dabei bis auf -63°; sofort nach Ende der Butyllithium-Zugabe wird die Lösung inhomogen. 6 Min. später wird mit Trockeneis bei -74° carboxyliert, das Gemisch bei Zimmertemperatur mit 2n Natriumcarbonatlösung hydrolysiert und auf den sauren Anteil aufgearbeitet (der Neutralteil wird verworfen). Es lassen sich 4.60 g einer festen, in Äther mässig löslichen Säure isolieren; der Geruch deutet auf geringe Beimengungen von Valeriansäure. Nach einmaligem Umkristallisieren aus Benzol zeigt die Säure (4.00 g, 66%) Zers.Punkt 147-150°; die weitere Reinigung erfolgt zweckmässig durch Kristallisation aus Wasser/Alkohol (ca. 4 : 1); der Zers.Punkt der farbl. Nadeln steigt auf 154-158°.

(Herbig 129 b) 3.116 mg Substanz, 8.650 mg CO_2, 1.680 mg H_2O
$C_{17}H_{16}O_3$ (268.3) Ber. C 76.10 H 6.01
Gef. C 75.76 H 6.03

Das IR-Spektrum lässt sich mit der Struktur als α-Carboxy-α'-äthoxy-stilben $C_6H_5C(COOH) = C(OC_2H_5)C_6H_5$ in Einklang bringen.

Der aus dem festen α-Äthoxy-stilben erhaltene Bromenoläther ergibt die gleiche Säure wie der aus dem flüssigen α-Äthoxy-stilben hergestellte (Zers. Punkt, Misch-Zers.Punkt, Spektren).

f) Umsetzung von α-Brom-α-äthoxy-stilben mit überschüssigem n-Butyllithium bei Raumtemperatur

Ein geflämmter 250 ccm-Dreihalskolben wird mit 50 ccm absolutem Äther und 3.83 g (12.6 mMol) α-Brom-α'-äthoxy-stilben beschickt. Zu dieser Lösung lässt man unter Rühren innerhalb 5 Min. 31 mMol n-Butyllithium in 25 ccm Äther eintropfen; das Reaktionsgemisch erhitzt sich dabei für kurze Zeit zum Sieden. 10 Min. später wird hydrolysiert und auf den Neutralteil aufgearbeitet.

Es werden durch Destillation und Kristallisation erhalten:
1.60 g (71% d.Th.) Tolan, Schmp. und Mischschmp. 60-62°; daneben 0.300 g Destillationsrückstände (8% des eingesetzten Bromenoläthers). Aus den Mutterlaugen der Tolankristallisation erhält man 0.550 g Destillat (Sdp. 175 bis 185°/12 (Badtemp.), das nicht kristallisierbar ist und mit 2.4-Dinitrophenylhydrazin 0.355 g (7% d.Th.) reines Desoxybenzoin-2.4-dinitrophenylhydrazon ergibt.

Unter den angewandten Reaktionsbedingungen ist Tolan gegen n-Butyllithium beständig: Von 2.00 g Tolan (11.2 mMol) werden nach 2 Stdn. Rühren mit 21 mMol n-Butyllithium bei Zimmertemperatur 1.98 g (99%) unverändert zurück erhalten (Schmp., Mischschmp.).

g) Decarboxylierung des α-Äthoxy-α'-carboxy-stilben

573 mg (2.14 mMol) α-Äthoxy-α'-carboxy-stilben werden in 15 ml dest. Xylol suspendiert und unter häufigem Umschütteln bis zur vollständigen Lösung zum Sieden erhitzt. Nach 60 Min. Kochen unter Rückfluss ergibt die Aufarbeitung 437 mg (77%) Ausgangsmaterial und 110 mg Neutralteil (23%) (Öl, Sdp. 110-120°/0.001 (Badtemp.)), dessen IR-Spektrum einem Gemisch von cis und trans-Äthoxy-stilben entspricht. Die quantitative IR-Analyse ergibt einen Gehalt von 43% cis-Verbindung. Die spezifischen Banden des cis Isomeren bei 1120 und 1230 cm^{-1} wurden herangezogen; in Cyclohexan hat das trans-Isomere keine spezifische Bande.

Die säurekatalysierte Isomerisierung von cis-Äthoxy-stilben (206 mg cis-Verbindung werden mit 927 mg Benzoesäure in 30 ml Xylol 60 Min. unter Rückfluss gekocht) ergibt ein cis/trans-Gemisch, das 40 % der cis-Verbindung enthält.

Die Decarboxylierung der Säure gelingt quantitativ durch Erhitzen ohne Lösungsmittel auf 160-180°, wobei nach 30 Min. die CO_2-Entwicklung beendet ist. Das Äthoxy-stilben-Gemisch enthält hier nur ca. 10 % des cis-Isomeren. Ein gleiches Gemisch resultiert aus der mit 15 Mol-% Benzoesäure katalysierten, thermischen Isomerisierung des cis-Äthoxy-stilbens ohne Lösungsmittel bei 160-180°.

9. Bestimmung der Dipolmomente von cis- und trans-α-Äthoxy-stilben und von α-Brom-α-äthoxy-stilben

Die Dipolmessungen erfolgten in benzolischer Lösung. Die Apparatur zur Messung der Dielektrizitätskonstanten und das Verfahren zur Auswertung der Messergebnisse finden sich in Lit. 32 genau beschrieben. Die DK/Konzentrationskurven und die Dichte/Konzentrationskurven verliefen im Messbereich linear.

Der Berechnung der Molrefraktionen wurden folgende Bindungsinkremente zugrunde gelegt (Lit. 63):

C-H 1.70; C-C 1.21; C=C 4.15; C-O-C 2.85; C-Br 9.49

Zur Bestimmung von $\Delta\varepsilon/\gamma_2$ wurden zwei Messreihen durchgeführt; der in Tab. 28 angeführte Wert stellt einen Mittelwert aus beiden Messungen dar.

Tabelle 28 Messwerte zur Bestimmung der Dipolmomente

Substanz	DK-Messung				Dichte-Messung	
	$\gamma_2 \cdot 10^3$	ε	$\gamma_2 \cdot 10^3$	ε	$\gamma_2 \cdot 10^3$	d
α-Äthoxy-stilben	0.9664	2.2759	1.039	2.2750	1.7941	0.87458
$C_{16}H_{16}O$ (224.3)	1.999	2.2781	1.984	2.2768	2.8336	0.87504
(festes Isom., cis-)	2.913	2.2802	2.920	2.2797	3.7255	0.87544
$\Delta\varepsilon/\gamma_2$ = 2.06	3.908	2.2824	3.887	2.2817	4.8467	0.87594
$\Delta d/\gamma_2$ = 0.445	4.812	2.2845	4.824	2.2842	5.9341	0.87642
P_2 = 93.11	5.736	2.2860	5.770	2.2853		
R_D = 70.0	6.845	2.2879	6.793	2.2880		
μ = 1.06 D						
α-Äthoxy-stilben	1.080	2.2779	1.131	2.2788	1.953	0.87472
(flüss. Isom., trans)	2.196	2.2824	2.610	2.2854	3.0317	0.87516
$C_{16}H_{16}O$ (224.3)	3.168	2.2879	3.660	2.2912	4.1733	0.87570
$\Delta\varepsilon/\gamma_2$ = 4.58	3.844	2.2910	4.639	2.2958	4.7373	0.87592
$\Delta d/\gamma_2$ = 0.424	4.840	2.2955	5.780	2.2998	6.3211	0.87658
P_2 = 130.82	6.343	2.3030	6.883	2.3054	6.432	0.87660
R_D = 70.0	7.382	2.3070	8.103	2.3104		
μ = 1.73 D						
α-Äthoxy-α-brom-	0.8285	2.2831	0.8237	2.2815	0.8777	0.87484
stilben	1.669	2.2908	1.616	2.2902	1.837	0.87592
$C_{16}H_{15}OBr$ (303.2)	2.452	2.2999	2.444	2.2997	2.7317	0.87690
$\Delta\varepsilon/\gamma_2$ = 10.48	3.340	2.3098	3.234	2.3086	3.5478	0.87778
$\Delta d/\gamma_2$ = 1.06	4.127	2.3167	4.072	2.3179	4.3552	0.87872
P_2 = 225.1	4.833	2.3224	4.923	2.3263		
R_D = 77.8	5.659	2.3264	5.796	2.3363		
μ = 2.67 D						

H. Literaturverzeichnis

1) J. Meisenheimer, Liebigs Ann. Chem. 323, 205 (1902)
2) J. F. Bunnett und R. E. Zahler, Chem. Reviews 49, 273 (1951)
3) J. D. Roberts, D. A. Semenow, H. E. Simmons jr., L. A. Carlsmith und C. W. Vaughan, J. Amer. chem. Soc. 75, 3290 (1953); ebenda 78, 601 (1956)
4) R. Huisgen und H. Rist, Naturwissenschaften 41, 358 (1954); Liebigs Ann. Chem. 594, 137 (1955)
5) G. E. Hall, R. Piccolini und J. D. Roberts, J. Amer. chem. Soc. 77, 4540 (1955)
6) R. Huisgen und J. Sauer, Chem. Ber. 92, 192 (1959)
7) W. Mack, Dissertation, Universität München 1959
8) H. Gilman und R. D. Gorsich, J. Amer. chem. Soc. 78, 2217 (1956)
9) H. Gilman und Th. Soddy, J. org. Chem. 22, 1715 (1957)
10) R. Huisgen, J. Sauer und A. Hauser, Chem. Ber. 91, 2366 (1958)
11) C. K. Ingold, J. chem. Soc. (London) 1954, 2991
12) G. Wittig, Naturwissenschaften 30, 696 (1942)
13) G. Wittig und G. Fuhrmann, Ber. Dtsch. chem. Ges. 73, 1197 (1940)
14) F. W. Bergstrom, R. E. Wright, Ch. Chandler und W. A. Gilkey, J. org. Chem. 1, 170 (1936)
15) J. D. Roberts, C. W. Vaughan, L. A. Carlsmith und D. A. Semenow, J. Amer. chem. Soc. 78, 611 (1956)
16) R. Huisgen und L. Zirngibl, Chem. Ber. 91, 2375 (1958); Chem. Ber. 91, 1438 (1958)
17) R. Huisgen und J. Sauer, Chem. Ber. 91, 1453 (1958)
18) A. H. Sommers und S. E. Aaland, J. Amer. chem. Soc. 75, 5280 (1953)
19) H. C. Brown und D. H. McDaniel, J. Amer. chem. Soc. 77, 3752 (1955)
20) R. A. Benkeser, D. J. Foster und D. M. Sauve, Chem. Reviews 57, 867 (1957)
21) G. Wittig und E. Benz, Chem. Ber. 91, 873 (1958); G. Wittig und F. Bickelhaupt, ebenda 91, 865 (1958)
22) H. Gilman, F. W. Moore und O. Baine, J. Amer. chem. Soc., 63, 2479 (1941)
23) H. Gilman, H. A. Pacevitz und O. Baine, J. Amer. chem. Soc. 62, 1514 (1940)
24) H. Gilman und R. L. Bebb, J. Amer. chem. Soc. 61, 109 (1939)
25) S. J. Cristol und W. P. Norris, J. Amer. chem. Soc. 76, 3005 (1954)
26) H. G. Viehe, Chem. Ber. 92, 1950 (1959)
27) W. E. Parham, R. F. Motter und G. L. O. Mayo, J. Amer. chem. Soc. 81, 3386 (1959)
28) S. J. Cristol und R. F. Helmreich, J. Amer. chem. Soc. 77, 5034 (1955)
29) R. Huisgen in Houben-Weyl, III/1, 99
30) G. P. Mueller und D. Pickens, J. Amer. chem. Soc. 72, 3626 (1950)
31) A. N. Nesmeyanov, A. E. Borisov und A. N. Volkenau, Izvest. Akad. Nauk S.S.S.R., Otdel. Khim. Nauk 1954, 992; ref. in CA 49, 6892 (1955)

32) H.H.Ott, Dissertation, Universität München 1958
33) S.I.Miller und W.C.Lee, J.Amer.chem.Soc. 81, 6313 (1959)
34) G.H.Stewart und H.Eyring, J.chem.Educ. 35, 550 (1958)
35) R.Grashey, Dissertation, Universität München 1958
36) J.Elks, J.W.Haworth und D.H.Hey, J.chem.Soc.(London) 1940, 1284
37) G.Weissenberger, Mh.Chem. 33, 821 (1912)
38) S.Hünig, Chem.Ber. 85, 1056 (1952)
39) J.v.Braun, Ber.Dtsch.chem.Ges. 40, 3914 (1907)
40) A.Roe, Org.Reactions V, 193 (1949)
41) G.Schiemann und R.Pillarsky, Ber.Dtsch.chem.Ges. 62, 3035 (1929)
42) J.H.Lamneck, J.Amer.chem.Soc. 76, 1106 (1954)
43) W.E.Parham, E.L.Wheeler, R.M.Dodson und S.W.Fenton, J.Amer.chem. Soc. 76, 5380 (1954)
44) G.Wittig und W.Behnisch, Chem.Ber. 91, 2358 (1958); G.Wittig und W.Merkle, Ber.Dtsch.chem.Ges. 76, 109 (1943)
45) G.Schiemann, Z.physik.Chem. 156, 397 (1931)
46) H.Gilman und J.W.Morton, Org.Reactions VIII, 258 (1954)
47) R.G.Jones und H.Gilman, Org.Reactions VI, 339 (1951)
48) P.D.Bartlett und E.B.Lefferts, J.Amer.chem.Soc. 77, 2804 (1955)
49) A.F.Clifford und R.R.Olsen, Analytic.Chem. 32, 544 (1960)
50) M.J.S.Dewar und R.J.Sampson, J.chem.Soc.(London) 1956, 2789
51) L.F.Fieser, Org. Synthesis Coll.Vol. II, 482
52) L.F.Fieser, J.Amer.chem.Soc. 51, 3101 (1929)
53) K.G.Rutherford und M.S.Newman, J.Amer.chem.Soc. 79, 213 (1957)
54) H.Gilman und Th.H.Cook, J.Amer.chem.Soc. 62, 2813 (1940)
55) E.Mosettig und J.v.d.Kamp, J.Amer.chem.Soc. 52, 3704 (1930)
56) E.Grovenstein und D.E.Lee, J.Amer.chem.Soc. 75, 2639 (1953)
57) S.J.Cristol und W.P.Norris, J.Amer.chem.Soc. 75, 2645 (1953)
58) J.Wislicenus und F.Seeler, Ber.Dtsch.chem.Ges. 28, 2693 (1895)
59) Limpricht und Schwanert, Ber.Dtsch.chem.Ges. 4, 379 (1871)
60) E.Knoevenagel, Ber.Dtsch.chem.Ges. 55, 1929 (1922)
61) G.W.Wheland, "Resonance in org.Chemistry", N.Y. 1955
62) H.O.Pritchard und F.H.Summer, Proc.Roy.Soc.(London) A 226, 128 (1954)
63) C.P.Smyth, "Dielectric Behavior and Structure", N.Y. 1955
64) G.Drefahl und C.Zimmer, Chem.Ber. 93, 505 (1960); G.Drefahl und G.Heublein, Chem.Ber. 93, 497 (1960)
65) L.Zirngibl, Dissertation, Universität München 1957
66) R.Huisgen, W.Mack, K.Herbig, N.Ott und E.Anneser, Chem.Ber. 93, 412 (1960)

Lebenslauf

Ich wurde am 29. Juli 1936 in Berlin-Lankwitz als Sohn des Oberlandesgerichtsrates Gustav Herbig und seiner Ehefrau Marianne, geb. Körber, geboren.

In der Zeit von 1942 bis 1946 besuchte ich die Volksschule in Berlin und Winnweiler/Pfalz. Meine weitere Ausbildung erhielt ich bis 1951 am Naturwissenschaftlichen Progymnasium in Winnweiler/Pfalz und bis 1954 am Staatlichen Neusprachlichen Gymnasium in Kaiserslautern, wo ich am 10. März 1954 die Reifeprüfung ablegte.

Im Sommersemester 1954 begann ich das Studium der Chemie an der Universität München und legte dort am 14. November 1956 die Diplom-Vorprüfung und am 27. Juni 1958 den mündlichen Teil der Diplomchemiker-Hauptprüfung ab. Seit dieser Zeit war ich unter Anleitung von Herrn Prof. R. Huisgen mit der Anfertigung meiner Diplom- und Doktorarbeit beschäftigt.

Am 1. September 1960 wurde ich mit der Verwaltung einer wissenschaftlichen Assistentenstelle beauftragt.